à Monsieur le Professeur Balthazard,
Doyen de la Faculté de Médecine,
Hommage respectueux.
3. VII-31

EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

RENÉ FABRE

PARIS
IMPRIMERIE DE VAUGIRARD
152, Rue de Vaugirard, 152

—

1931

EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

RENÉ FABRE

TITRES, FONCTIONS ET DISTINCTIONS HONORIFIQUES

I. — GRADES UNIVERSITAIRES

Bschelier (Mathématiques)	1906
Certificat d'Études eupérieures de Chimie générale	1911
Certificat d'Études eupérieures de Botanique	1911
Certificat d'Études supérieures de Physiologie générale	1911
Licencié ès Sciences	1911
Pharmacien de 1re classe	1912
Certificat d'Études supérieures de Physique générale	1920
Docteur ès Sciences physiquee	1922
Certificat d'Aptitude aux fonctions d'Agrégé dans lee Facultée de Pharmacie (Pharmacie chimique et Sciences physiques et chimiques appliquées à la Pharmacie)	1926
Agrégé près la Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris (Pharmacie chimique et Sciences physiques et chimiques appliquées à la Pharmacie)	1926
Présenté en deuxième ligne pour la Chaire de Chimie biologique de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Paris	1930

II. — FONCTIONS

Interne en Pharmacie des Hôpitaux de Paris	1909-1912
Préparateur du Coure de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris	1919-1926
Pharmacien des Hôpitaux de Paris	1919
Chargé des Conférencee-Interrogations de Chimie analytique et de Physique, depuis	1926
Chargé des Travaux pratiques de Chimie analytique de troisiéme année, depuis	1928
Chargé du Cours de Minéralogie	1930

III. — DISTINCTIONS HONORIFIQUES

Lauréat dee Hôpitaux de Parie :	
Lauréat du Concours	1909
1er Accessit, 2e Division	1910
Médaille d'Or	1912
Lauréat de la Faculté de Pharmacie de Parie :	
Prix Lebeault	1920
Lauréat de l'Académie de Médecine :	
Prix Buignet	1925
Lauréat de l'Académie des Sciencee :	
Prix Hirn	1927
Officier d'Académie	1925
Officier de l'Instruction Publique	1930

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société de Pharmacie de Paris	1920
Secrétaire annuel de la Société de Pharmacie de Paris	1926
Membre de la Société de Thérapeutique	1924
Memhre de la Société de Pharmacie de Bordeaux	1924
Membre de la Société de Biologie	1926
Secrétaire annuel de la Société de Biologie	1927
Membre de la Société Chimique de France	1916
Membre de la Société de Chimie Biologique	1919
Membre de l'Association française pour l'Avancement des Sciencee	1923
Membre de la Société de Chimie-Physique	1924
Membre de la Société de Physique	1924
Membre de l'Aseociation des Phyeiologietes de langue française.	1928
Memhre de la Société d'Hygiène alimentaire	1930
Memhre de la Société françaiee de Minéralogie	1931

COLLABORATION aux PÉRIODIQUES SCIENTIFIQUES

Rédacteur au « Bulletin de la Société Chimique de France »	1916
Rédacteur au « Journal de Pharmacie et de Chimie »	1919
Rédacteur à « Chimie et Industrie »	1920
Rédacteur en chef du « Bulletin de la Société de Chimie hiologique ».	1927
Membre du Comité de Rédaction du « Journal de Pharmacie et de Chimie »	1929
Directeur de la rédaction dee Extraite de Chimie biologique du « Bulletin de la Société Chimique de France ».	1930

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

APERÇU GÉNÉRAL

Nommé en 1919 préparateur de M. Marcel GUERBET, Professeur de Toxicologie à la Faculté de Pharmacie de Paris, j'ai pu, grâce aux conseils éclairés de mon maître, me familiariser avec les méthodes de la **Chimie organique** et, par la suite, mener à bien une étude sur la constitution de la résorcine et de quelques-uns de ses dérivés. L'exposé détaillé de ce travail a fait, en 1922, l'objet de ma thèse de Doctorat ès Sciences physiques.

L'expérience que j'ai acquise de la sorte m'a été fort utile pour résoudre les problèmes de Toxicologie et de Biochimie auxquels je me suis intéressé. Dans mes recherches sur les formes tautomères de la résorcine, j'avais mis à profit l'aptitude réactionnelle de certains atomes d'hydrogène de ce composé, pour en préparer des dérivés xanthylés. J'ai pensé que cette réaction pouvait être généralisée en vue d'obtenir des composés similaires avec diverses substances médicamenteuses ou toxiques, telles que l'antipyrine, la saccharine, et les dérivés barbituriques.

La préparation, à partir de ces produits, de dérivés xanthylés — corps parfaitement cristallisés et bien définis dans leurs constantes physiques et leurs propriétés chimiques — m'a fourni des applications intéressantes relatives à leur recherche dans l'organisme.

***

Toutefois, j'avais déjà pu, par une assez longue expérience personnelle, acquise au cours de mon internat et de mon séjour au laboratoire de Chimie de l'École d'Application du Service de Santé Militaire, me rendre compte de la faiblesse des moyens d'investigation mis trop souvent à la disposition des biologistes.

L'insuffisance de multiples techniques d'analyse apparaît surtout lorsqu'on recherche des quantités minimes de composés médicamenteux ou toxiques, existant à de grandes dilutions dans les milieux de l'organisme. Aussi mes efforts ont-ils porté sur ce point que j'ai jugé essentiel : modifier certaines méthodes en usage pour les rendre plus sensibles et plus précises ; imaginer de nouvelles techniques permettant de déceler des corps jusqu'alors insaisissables et d'apprécier des quantités considérées comme impondérables.

En un mot, j'ai essayé d'appliquer, à la résolution de problèmes d'analyse biologique et de questions de biologie pure, les procédés en usage dans les **Sciences physiques**. Pour l'essai des produits pharmaceutiques ou physiologiques, en effet, l'emploi des méthodes physiques, — très rigoureuses, non brutales et rapides, en général, — me semble devoir donner les résultats les plus satisfaisants. Non seulement ces méthodes conduisent à faire des observations ou des mesures particulièrement délicates, mais elles permettent fréquemment d'apercevoir, à côté du point étudié, d'autres aspects de la question.

Une fois engagé dans cette voie relativement nouvelle, j'ai été amené à étudier les appareils de physique dont j'avais à faire usage et, partant, les phénomènes physiques qui entrent en jeu dans les diverses manipulations.

Je me suis consacré notamment à *l'étude des radiations* et, en particulier, à l'étude du *phénomène de la fluorescence*, dont il m'avait semblé que les applications en Chimie toxicologique et en Chimie biologique pouvaient conduire à des résultats nouveaux.

Après avoir étudié systématiquement, avec Ed. Bayle et H. George, les sources de radiations ultra-violettes pour connaître la nature et l'intensité de leur rayonnement, je me suis efforcé d'établir une méthode d'analyse qualitative et quantitative, basée sur la détermination d'une véritable constante physique des corps fluorescents, tels que la quinine, l'hydrastinine, et certains dérivés salicylés.

La *spectrographie* également n'est pas dénuée d'intérêt lorsqu'on a en vue la recherche, dans les milieux de l'organisme, de traces infimes de certains métaux (mercure, bismuth, plomb, par exemple). Grâce à une technique soigneusement précisée, il m'a été possible d'atteindre une sensibilité de beaucoup supérieure à celle que donnent les réactions chimiques généralement employées.

L'étude de l'absorption ultra-violette des composés organiques a été souvent préconisée, mais les méthodes proposées par la plupart des auteurs sont très longues et fort délicates. Aussi me suis-je attaché à mettre au point une technique plus simple permettant, par la lecture des spectrogrammes enregistrés sur une seule plaque, d'établir avec précision la courbe d'absorption ultra-violette d'un composé déterminé.

Mais les techniques physiques nécessitent un matériel très onéreux, et c'est parce que M. le professeur E. Tassilly a mis fort aimablement à ma disposition les ressources de son laboratoire que j'ai pu poursuivre l'étude de ces méthodes et les utiliser au cours de ces dernières années.

***

C'est en mettant à profit la technique ainsi acquise, aussi bien dans le domaine chimique que dans le domaine physique, que j'ai pu résoudre divers problèmes de **Toxicologie.** L'une des questions qui m'ont le plus vivement intéressé, c'est *le sort et la transformation des substances médicamenteuses et toxiques dans l'organisme,* car j'ai considéré ce travail comme étant d'une importance capitale, et, depuis bien des années, je n'ai cessé d'avoir en vue ces recherches spéciales.

Faisant appel à des méthodes très sensibles et bien mises au point, j'ai étudié *le sort, dans l'économie, de divers alcaloïdes · morphine, narcotine, hydrastine, quinine, celui des hypnotiques barbituriques, celui du cyanure de mercure et des dérivés bismuthiques.* Les conclusions que j'ai formulées sont évidemment variables suivant les cas envisagés, mais certaines considerations générales peuvent être dégagées de l'ensemble des résultats obtenus.

En premier lieu, le *rôle du foie,* si bien mis en évidence par de nombreux biologistes depuis Claude Bernard, ne peut être démontré avec certitude que par l'emploi de méthodes non traumatisantes pour la cellule vivante, telles que la méthode des perfusions. Par circulation artificielle, on obtient un perfusat dont l'analyse est facile en raison de sa faible complexité, et qui constitue un témoin excellent de la réaction du tissu sur la substance toxique envisagée. J'ai pu, de la sorte, constater la rapide transformation de la morphine au niveau de la cellule hépatique. Cette dernière jouit, d'ailleurs, d'un potentiel oxydo-réducteur fort important, se traduisant par l'oxydation ou la réduction du produit considéré, suivant la nature de celui-ci. En somme, l'étude du rôle de la cellule hépatique sur les poisons est un cas particulier de celle du pouvoir oxydo-réducteur de ce tissu, étude que je poursuis actuellement.

En second lieu, j'ai démontré le *rôle fixateur important des hématies* vis-à-vis de nombreux composés. Le globule rouge, en raison même de sa constitution, est susceptible de retenir électivement, pendant fort longtemps, les produits introduits dans la circulation, ainsi que me l'a montré la répartition, entre les globules et le plasma, des dérivés de la malonylurée, de la quinine et de l'hydrastine.

Enfin dans les recherches sur les intoxications bismuthiques, effectuées en collaboration avec M. Picon, *le rôle des phanères* dans l'élimination du bismuth a permis de généraliser les observations classiques faites dans le cas du mercure

et du plomb. D'autre part, il m'a paru intéressant de suivre l'altération du filtre rénal, — altération nécessitant l'élimination du toxique par la sueur ou la salive —, grâce à la détermination de l'azotémie causée par la néphrite. D'ailleurs dans les études relatives à de nombreux poisons, les renseignements fournis par *l'examen des variations des éléments normaux dans le sang* sont certainement fort importants et méritent d'être pris en considération par les toxicologues.

***

L'exposé qui suit résume les recherches que j'ai entreprises dans les différents domaines de la **Biochimie**.

Celles du début ne sont guère qu'une adaptation des méthodes de la chimie analytique à l'étude de certaines particularités observées dans les liquides de l'organisme.

Les quatre problèmes de Biochimie qui ont le plus spécialement retenu mon attention ont été :

1º *Le sort des graisses dans l'organisme ;*

2º *L'hémolyse par photosensibilisation ;*

3º *Les stérols irradiés ;*

4º *Le pouvoir oxydo-réducteur des tissus.*

Le sort des graisses dans l'organisme. — En ce qui concerne la première question, j'ai mis en évidence la destruction importante de l'huile iodée au niveau du tissu pulmonaire et des ganglions mésentériques, et ces résultats, établis par les variations du taux de l'iode libéré au contact des divers organes, ont été confirmés par une étude radiographique basée sur l'opacité des huiles iodées aux rayons X.

Ce travail n'a pas été sans intéresser les physiologistes, et il m'a valu l'honneur de collaborer, dans la poursuite de cette étude, avec M. le Doyen H. Roger, ainsi qu'avec MM. les Professeurs J. Sicard et L. Binet.

L'hémolyse par photosensibilisation. — Quant au travail sur l'hémolyse, il fait suite directement à mes recherches sur les phénomènes de fluorescence et se rattache à l'étude des radiations et de leur importance dans les phénomènes biologiques.

J'ai pu noter, grâce à l'emploi de monochromateurs bien étudiés, les radiations actives lors de la photosensibilisation qui détermine l'hémolyse, en présence d'hématoporphyrine ; puis j'ai établi une technique spectrophotométrique permettant de suivre avec précision la marche du phénomène. L'examen comparatif effectué avec les globules rouges de différentes espèces animales, m'a permis de faire apparaître une relation entre la teneur en lipoïdes de l'hématie et la rapidité de l'hémolyse.

J'ai, dès lors, étudié l'action des photosensibilisateurs sur les constituants principaux de l'hématie : par réaction photochimique en présence d'hématoporphyrine, la lécithine subit une transformation avec production d'un composé fortement hémolytique présentant les caractères de la lysocithine. La substance ainsi produite joue un rôle capital dans la destruction des globules rouges par photosensibilisation.

Les stérols irradiés. — Le cholestérol soumis à la même action photosensibilisatrice est également modifié d'une manière profonde. Si le cholestérol irradié, même sans hématoporphyrine, est sans action notable sur la perméabilité cellulaire, son intérêt biologique s'est néanmoins révélé fort important. C'est ainsi que, par une voie toute différente de celle que suivaient, au même moment, les auteurs anglais et américains, j'ai été conduit, en collaboration avec H. Simonnet, à mettre en évidence le principe fixateur du calcium dans le produit d'irradiation des stérols. L'étude de la « provitamine D », à laquelle je m'intéresse depuis 1926, m'a conduit, grâce à des techniques physiques et biologiques bien établies, à préciser, entre autres points, les conditions de la réaction photochimique et la genèse du principe antirachitique dans les organismes vivants.

Une revue, publiée en janvier 1922, m'a permis d'insister l'un des premiers sur l'importance, en biologie, des nouvelles méthodes de détermination de la réaction du milieu. J'ai appliqué ces notions à l'étude de l'influence de cette réaction du milieu dans la marche de certains phénomènes diastasiques : hydrolyse de l'amidon, digestion papaïnique.

Le pouvoir oxydo-réducteur des tissus. — A cette notion de concentration en ions hydrogène — notion exprimée par le pH — est liée la notion de pression d'hydrogène intra-cellulaire. Celle-ci est fonction du potentiel oxydo-réducteur des tissus, et j'ai vérifié, en collaboration avec M[me] L. Randoin, que ce dernier subissait des modifications importantes au cours de l'avitaminose B. Dans cette affection, en effet, le métabolisme des glucides est très troublé ; il aboutit, non plus à une combustion totale, mais à des composés toxiques incomplètement oxydés. Dans les réactions couplées d'oxydo-réduction intra-cellulaire, à une altération de la fonction d'oxydation correspond une altération corrélative du pouvoir réducteur, se traduisant en particulier par une diminution de la teneur en dérivés sulfhydrylés des muscles. Effectivement, aussi bien chez le Pigeon que chez le Rat blanc, des séries de dosages de ces dérivés, du type cystéine ou glutathion réduit, nous ont montré nettement que, pendant la période prémortelle de l'avitaminose B, le pouvoir oxydo-réducteur des cellules était notablement diminué.

Désirant atteindre la cellule vivante sans en altérer le fonctionnement, en vue d'étudier la respiration anaérobie des tissus, j'ai, avec H. Simonnet, utilisé avec fruit la technique des perfusions. Ainsi avons-nous pu montrer que la cellule

hépatique possède un pouvoir réducteur fort appréciable vis-à-vis de la cystine, sans que la perfusion entraîne sensiblement de dérivés sulfhydrylés, et ces dérivés, isolés, sont pourtant solubles dans l'eau. Ceux-ci, ne se trouvant libérés que par un traumatisme profond de la cellule, semblent donc engagés dans un complexe, ainsi qu'on le constate fréquemment pour les constituants de la cellule vivante.

La déshydratation représente l'une de ces actions traumatisantes. Appliquée à la levure de bière, elle libère rapidement les dérivés sulfhydrylés de leurs combinaisons.

Les liquides aqueux d'extraction de la levure, desséchée par différents procédés, possèdent un potentiel d'oxydo-réduction fort variable. C'est précisément cette constatation qui m'a conduit à envisager l'influence du mode de dessiccation sur l'activité biologique de divers produits organothérapiques.

Les travaux que j'ai effectués dans ces divers domaines ont paru présenter assez d'intérêt pour que, à plusieurs reprises, des encouragements et de l'aide m'aient été donnés sous forme de prix ou de subventions.

C'est à la suite de mes recherches sur la toxicologie du mercure que, en 1920, la Faculté de Pharmacie a bien voulu m'attribuer une part importante du Prix Lebeault. En 1925, l'Académie de Médecine a récompensé mes travaux sur le sort des substances médicamenteuses dans l'organisme, en me décernant le Prix Buignet. En 1927, l'Académie des Sciences m'a attribué le Prix Hirn pour mes travaux relatifs à la fluorescence et à ses applications en analyse et en biologie.

En 1927, 1928 et 1929, la Caisse des Recherches scientifiques m'a accordé des subventions avec lesquelles je me suis procuré les animaux et le matériel nécessaires à mes recherches sur le pouvoir oxydo-réducteur des tissus.

D'autre part, en 1925 et en 1930, c'est avec de généreux dons provenant de la fondation Ed. de Rothschild que j'ai pu poursuivre et approfondir mes recherches sur les radiations et sur leur importance dans les phénomènes biologiques.

Au cours de ma carrière scientifique, je me suis efforcé de me tenir au courant des questions d'actualité, si importantes et si nombreuses dans les sciences biologiques en perpétuelle évolution. Dans les périodiques scientifiques, j'ai publié fréquemment des revues d'ensemble nécessitant parfois une longue mise au point. Devant les Sociétés Savantes, en France et même à l'Étranger, j'ai fait volontiers les conférences qui m'ont été demandées, et je n'ai pas cru inutile de consacrer une partie de mon temps à cette œuvre de vulgarisation scientifique.

Au point de vue universitaire, j'ai eu l'honneur d'être, de 1919 à 1926, préparateur du cours de Toxicologie de mon maître, M. le Professeur Guerbet, dont la grande expérience et les conseils éclairés sont pour moi des guides très précieux.

A titre de Professeur Agrégé, j'ai été chargé des conférences-interrogations de Chimie analytique et de Physique et, en 1928, j'ai contribué, sous la direction de M. le professeur Bougault, à la réorganisation des travaux pratiques de Chimie analytique, pour lesquels un programme entièrement nouveau venait d'être institué (diagnose des fonctions de chimie organique; colorimétrie et pH; analyse organique, etc.).

Occasionnellement, MM. les professeurs Guerbet et Tassilly ont bien voulu me confier le soin de les suppléer dans leur enseignement de la Toxicologie et de la Physique. Enfin, en 1930, j'ai été chargé du cours de Minéralogie.

J'ai dirigé et conseillé de nombreux élèves désirant obtenir le diplôme supérieur de Pharmacien ou celui de Docteur en pharmacie. Je me suis toujours efforcé, en vue de rendre service aux jeunes Pharmaciens fréquentant nos laboratoires, d'aiguiser leur sens critique et de développer leur esprit d'observation ainsi que leur goût pour la recherche.

Voici la liste des thèses à l'élaboration desquelles j'ai contribué :

1. — 1920. F. Martin. — Préparation et étude de l'amylcamphre et de quelques-uns de ses dérivés.
2. — 1922. P. Hardy. — Volatilisation et hydrolyse de l'atropine en toxicologie. La réaction de Vitali.
3. — 1923. J. Josset. — Contribution à l'étude toxicologique du cyanure de mercure.
4. — 1925. L. Roy. — Étude de la réaction des liquides injectables au moyen des nouvelles méthodes physico-chimiques.
5. — 1926. R. Fnossard. — La papaïne et ses propriétés.
6. — — Mlle Blanche Dubois. — Contribution à l'étude des ciments dentaires.
7. — 1927. H. Binet. — Les injections d'huile. Recherches biochimiques.
8. — — Mlle Ellen Parinaud. — Contribution à l'étude toxicologique des médicaments opiacés.
9. — — L. Renaudie. — Étude de la préparation et des propriétés de l'alcool dibutylique et de ses dérivés.
10. — 1928. Mme Louise Blanquet. — Contribution à l'étude de l'émétine. Préparation et propriétés physiques du chlorhydrate d'émétine. *(Thèse pour l'obtention du diplôme de Pharmacien supérieur.)*
11. — — T.-J. Turobinski. — Contribution à l'étude du métabolisme du carbone au cours de l'avitaminose B.

12. — 1929. J. PLÉ. — Contribution à l'étude de la purification de la pepsine par application de ses propriétés physico-chimiques.

13. — — L. ANDANT. — Identification des produits pharmaceutiques par leurs spectres d'absorption et de fluorescence.

14. — — F. RIMATTEI. — Contribution à l'étude théorique et expérimentale des méthodes de dosage optique des solutions troubles ou colorées. *(Thèse pour l'obtention du diplôme de Pharmacien supérieur.)*

15. — 1930. E. FROIDEVAUX. — Contribution à l'étude de la purification des hémolysines, par application de leurs propriétés physico-chimiques.

16. — — L. LETELLIER. — Étude spectrophotométrique de la réaction du chlorure ferrique sur l'éther acétylacétique. *(Thèse pour l'obtention du diplôme de Pharmacien supérieur.)*

17. — 1931. J. CUZIN. — De la nature des radiations actives dans les phénomènes de photosensibilisation.

Quelques-unes de ces thèses ont été récompensées par la Société de Pharmacie de Paris (thèse de F. MARTIN, Médaille d'or de la Société de Pharmacie, 1920; thèse de L. ROY, Prix Vigier, Société de Pharmacie, 1925; thèse de L. ANDANT, Prix Vigier, Société de Pharmacie, 1929).

Depuis 1927, j'assume les fonctions de Rédacteur en chef du *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, périodique fort répandu qui est le reflet fidèle de la remarquable activité de la Chimie biologique française. Je consacre à cet important bulletin mensuel — qui ne compte pas moins de 1.500 pages par année — toute mon attention et tous mes soins.

Enfin le Conseil de la Société Chimique de France m'a confié, depuis 1930, la direction de la rubrique des *Extraits de Chimie biologique* de son Bulletin. Dans cette tâche délicate, mon but est de présenter aux lecteurs de nos périodiques français une documentation aussi complète que possible, et je m'efforce, en même temps, de choisir, parmi les innombrables travaux de biochimie, ceux qui présentent une valeur réelle et un intérêt indiscutable.

EXPOSÉ BIBLIOGRAPHIQUE DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES (1)

1911

1. — **Contribution à l'étude de quelques sucs gaetriques hyperacides.** (En collaboration avec A. Sartory.) *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1911, **18**, 218-222.

2. — **Dosage dee eavons dane lee fécee.** *Arch. des Mal. du Tube digestif*, 1911, **5**, 368-371.

1912

3. — **Sur la réaction de Kaetle-Meyer.** *Biologie Médicale*, 1912, **10**, 174-176.

1917

4. — **Glycosurie compliquée de maltosurie et de dextrinurie.** (En collaboration avec M. Gaillard.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1917 (7), **16**, 129-137.

1918

5. — **Dosage des combinaieons chlorées du suc gastrique. Remarque sur leur nature.** (En collaboration avec M. Georges.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1918 (7), **17**, 14-16.

6. — **Recherche du mercure dans une eecarre provoquée.** (En collaboration avec M. Georges.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1918 (7), **17**, 47-49.

7. — **La teneur dee urines en dérivés cétoniques et cétogènes chez les malades atteinte du choc traumatique.** (En collaboration avec R. Clogne.) *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, 885.

---

(1) ABRÉVIATIONS. — *C. R. Ac. Sc.* Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences. — *Bull. Soc. Chim.* Bulletin de la Société Chimique de France. — *Jour. Pharm. et Chim.* Journal de Pharmacie et de Chimie. — *C. R. Soc. Biol.* Comptes rendus hebdomadaires des séances de la Société de Biologie. — *Bull. Soc. Chim. biol.* Bulletin de la Société de Chimie biologique. — *Bull. Sc. Pharmacol.* Bulletin des Sciences Pharmacologiques.

1919

8. — **Quelques considérations sur les modificaticns humorales et les réactions de l'organisms dans le choc.** (En collaboration avec R. Wertheimer et R. Clogne.) *Bull. et Mém. Soc. de Chirurgie*, 1919, **45**, 8-12.

9. — **Réaction des liquides céphalo-rachidiens appréciée à la phénolphtaléine.** (En collaboration avec Ranque et Senez.) *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **83**, 531.

10. — **Ds l'alcalinité du liquide céphalo-rachidien.** (En collaboration avec Ranque et Senez.) *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **83**, 533.

1920

11. — **Quelques considérations sur la réaction des liquides céphalo-rachidisns.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1920 (7), **21**, 225-228.

12. — **Etude du dosage du mercure dans les urines.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1920 (7), **22**, 81-86.

13. — **Contrihution à l'étude ds la toxicologie du mercure.** Mémoire déposé en vue de l'obtention du prix Lebeault. *Prix obtenu à la Faculté de Pharmacie de Paris*, 1920.

1922

14. — **Contribution à l'étude de la constitution de la résorcine st de quelquss-uns de ses dérivés.** *Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques*, 1922 .*Ann. Chim.*, 1922 (9), **18**, 49-116.

15. — **Sur une réaction du véronal et des hypnotiques dérivés de l'acide harhiturique. — Applications analytiques et toxicologiquss.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1922 (7), **26**, 241-250.

16. — **Étude de la comhinaison ds l'antipyrine et du xanthydrol.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1922 (7), **26**, 372-376.

17. — **Dosage de l'iode dans les extraits thyroïdiens.** (En collaboration avec H. Pénau.) *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, 422-424.

1923

18. — **La poudre de glande thyroïde. Note sur son essai et sur la recherchs de ses falsifications.** (En collaboration avec H. Pénau.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **27**, 81-88. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 341-347.

19. — **Sur un cas d'intoxication eurvenu à la suite d'ingestion d'œufs à la neige.** (En collaboration avec A. Lesure.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **27**, 161-166.

20. — **Sur la préeence dans l'urine et quelquee liquides biologiques de quelques médicamente susceptibles de troubler le dosage de l'urée à l'état de dixanthylurée.** *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, (**5**), 125-132.

21. — **Examens chimiques généraux des poudres opothérapiques.** (En collaboration avec H. Pénau.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **27**, 281-290.

22. — **Sur l'hydrolyse des dérivés xanthylée du véronal et des hypnotiques de la eérie barbiturique. Son importance en toxicologie.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **27**, 337-339.

23. — **Contribution à l'étude de la toxicologis du cyanurs de mercure.** (En collaboration avec J. Josset.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **28**, 81-89.

24. — **Sur quelquee dérivée xanthylés.** *Bull. Soc. Chim.*, 1923 (4), **33**, 791-804.

25. — **Le sort du cyanurs de mercure dans l'organisme.** (En collaboration avec J. Josset.) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 753-759.

26. — **La Lipodiérése chez l'homme.** (En collaboration avec Sicard et Forestier.) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 413-426. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **88**, 564. *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **88**, 1255.

27. — **Recherches sur les ferments amylolytiques : I. — Préparation d'un amidon standard. II. — Mode d'action des ferments amylolytiquee officinaux.** (En collaboration avec H. Pénau.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **28**, 289-306, 341-348. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 897-910 et 911-918. *C. R. 47e Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences*, 1923, 341.

1924

28. — **Recherches sur la fluorescence de quelques compoeée organiques.** (En collaboration avec Ed. Bayle.) *C. R. Ac. Sc.*, 1924, **178**, 632.

29. — **Etude eur la fluorescence des alcaloïdes du groups de l'isoquinoléine et de la tétrahydroisoquinoléine : papavérine, narcotine, hydrastine et leurs produits de dédoublement.** (En collaboration avec Ed. Bayle.) *C. R. Ac. Sc.*, 1924, **178**, 2181.

30. — **Analyse d'un liquide de ponction provenant d'un œdème généralisé.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924 (7), **29**, 484-485.

31. — **Application des phénoménes de fluorescence à l'identification de divers médicaments.** (En collaboration avec Ed. Bayle.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924 (7), **29**, 535-543.

32. — **Le sort de la morphine dans l'organieme.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924, (7), **30**, 183-187.

33. — **De quelques solvants d'alcaloïdes réputés peu solubles.** *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1924, **62**, 68-73. *C. R. 47e Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences*, 1923, 926.

34. — **Sur une cause d'erreur fréquente dans le dosage du calcium dans le sang.** (En collaboration avec M. Detrois.) *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 1127.

1925

35. — **Sur la nature et les variations de l'aldéhyde contenu dans le sang.** *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 83. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 429-435.

36. — **Étude sur l'élimination urinaire des alcaloïdes dérivés de l'isoquinoléine et, en particulier, de l'hydrastine.** (En collaboration avec Ed. Bayle.) *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 605.

37. — **Contribution à la localisation et à l'élimination de quelques dérivés alcoylés de la malonylurée.** (En collaboration avec P. Fredet.) *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 469. *Bull. Soc. Chirurgie*, 1925, **101**, 263-271. *Bull. du LVIIIe Congrès des Sociétés Savantes*, 1925. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1071-1085. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **2**, 321-334.

38. — **Contribution à l'étude de la fluorescence et de see applications.** (En collaboration avec Ed. Bayle et H. George.) *Bull. Soc. Chim.*, 1925 (4), **37**, 89-115. Ann. *de Méd. Légale*, 1925, **5**, 11-39.

39. — **Etude de la fluorescence considérée comme critérium de pureté des composés organiques.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **1**, 248-253. *Bull. Soc. de Thérapeutique*, 1924 (5), **29**, 291-293.

40. — **Etude de l'élimination du bismuth dans les urines.** (En collaboration avec P. Chéramy.) *Bull. Soc. de Thérapeutique*, 1925 (6), **30**, 87-90.

41. — **Influence de la réaction du milieu sur la digestion papaïnique.** (En collaboration avec R. Frossard.) *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 59. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **1**, 472-474.

42. — **Sur une nouvelle méthode d'extraction des alcaloïdes et de divers composés organiques contenus dans les organes.** *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 966. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1925, **32**, 279.

43. — **Contribution à l'étude de l'intoxication par le sulfonal. Localisation du sulfonal et de l'hématoporphyrine.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 1026. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **2**, 225-227. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1122-1130.

44. — **Etude de la dissociation des sels de narcotine et des conditions optima d'extraction de cet alcaloïde en toxicologie.** (En collaboration avec Mlle E. Parinaud.) *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 2077.

45. — **Contribution à l'étude de l'application des phénomènes de fluorescence en chimie biologique.** *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1024-1037.

46. — **Sur un procédé de dosage spectrophotométrique des solutions de corps fluorescents.** *Bull. Soc. Chim.*, 1925 (4), **37**, 1304-1310.

47. — **La fluorescence, ses applications à la pharmacie, à la chimie et à la biologie.** Conférence faite à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Bordeaux, le 30 mai 1925. *Bull. Soc. Pharm. de Bordeaux*, 1925, **65**, 178-199.

48. — **Le sort du camphre et de l'huile après injection expérimentale d'huile camphrée.** (En collaboration avec L. Binet.) *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **181**, 441. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **3**, 62-66.

49. — **Quelques applications de l'analyse spectrographique en Chimie biologique.** (En collaboration avec Ed. Bayle et H. George.) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1168-1178.

50. — **Sur un procédé de dialyse rapide et son application à la préparation de l'hydrate de fer colloïdal.** (En collaboration avec H. Pénau.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **4**, 100-104.

51. — **Contribution à l'étude de l'hématoporphyrine.** *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **181**, 623.

52. — **Sur l'action sensibilisatrice des solutions d'hématoporphyrine.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **83**, 1152.

1926

53. — **Cholestérine, rachitisme et rayons ultra-violets.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **94**, 455.

54. — **L'indice de réfraction des huiles avant et après la traversée intestinale.** (En collaboration avec L. Binet.) *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **94**, 517.

56. — **Contribution à l'étude de l'hématoporphyrine : 1° étude de quelques propriétés optiques de ce pigment. Application au dosage de l'hématoporphyrine dans la glande de Harder du rat blanc ; 2° étude de l'action photosensibilisatrice de l'hématoporphyrine sur les globules rouges.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1926, **8**, 56-66.

56. — **Sur un procédé spectrophotométrique d'étude de l'hémolyse.** *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **182**, 1574. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **4**, 247-251.

57. — **Etude de l'action photosensibilisatrice de l'hématoporphyrine.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **183**, 241. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **4**, 294-306.

58. — **Contribution à l'étude de l'hémolyse.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *Ann. de Physiol. et de Physico-Chim. biol.*, 1926, **4**, 389-409

59. — **Etude de l'hémolyse sous l'influence de différents facteurs : digitonine, quinine, hypotonie.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **4**, 294-306.

1927

60. — **Sur l'allophanate de cholestérol et son emploi en chimie biologique.** *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **183**, 679. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1927 (8), **5**, 21-24.

61. — **De l'action de divers tissus sur les graisses « in vitro ».** (En collaboration avec H. Roger et L. Binet.) *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, 377.

62. — **Contribution à l'étude de l'hémolyse par action photosensibilisatrice de l'hématoporphyrine.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **184**, 707.

63. — **Recherches comparatives sur la teneur en glutathion de quelques tissus et du sang, chez le pigeon normal, chez le pigeon sous-alimenté et chez le pigeon privé de vitamines B.** (En collaboration avec Mme L. Randoin.) *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **185**, 151.

64. — **Glutathion et avitaminose B chez le pigeon.** (En collaboration avec Mme L. Randoin.) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1927, **9**, 1027-1070.

65. — **Contribution à l'étude physiologique du glutathion par la méthode des perfusions.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **185**, 1528. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1928 (8), **7**, 447-450.

66. — **La fluorescence et ses applications.** (En collaboration avec Ed. Bayle et H. George.) *Chimie et Industrie*, 1927, **17**, 179-200.

1928

67. — **Variations de la teneur du sang en acide urique suivant l'état de la fonction respiratoire ; l'hyperuricémie asphyxique.** (En collaboration avec L. Binet.) *C. R. Ac. Sc.*, 1928, **186**, 973.

68. — **Les stérols irradiés. Etude physique, chimique et biologique.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *Ann. Physiol. et Physico-Chim. biol.*, 1928, **4**, 531-569.

69. — **Contribution à l'étude des stérols irradiés.** (En collaboration avec H. Simonnet.) *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 193. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1928, **10**, 1100-1111.

70. — **Sur la distribution dans l'organisme de l'huile injectée dans le système artériel ; démonstration de la lipopexie pulmonaire.** (En collaboration avec L. Binet.) *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 190.

71. — **Variations du taux du soufre sanguin au cours de l'asphyxie.** (En collaboration avec L. Binet.) *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 577.

72. — **Contribution à l'étude toxicologique du bismuth.** (En collaboration avec M. Picon.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1928 (8), **8**, 249-258 et 297-308.

73. — **L'irradiation des stérols; les rapports des stérols irradiés avec la vitamine antirachitique.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *Journ. Pharm. et Chim.* 1928, (8), **8**, 489-506.

74. — **Contribution à l'étude de l'hémolyse. III. Transformation photochimique de la lécithine en présence d'hématoporphyrine.** *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1928, **10**, 1306-1325.

1929

75. — **Contribution à l'étude toxicologique du bismuth. II. Etude de la répartition dans l'organisme du bismuth après injection de solution aqueuse de divers composés bismuthiques.** (En collaboration avec M. PICON.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **9**, 97-112.

76. — **Sur la distribution dans l'organisme de l'huile injectée dans le système artériel. Démonstration de la lipopexie pulmonaire.** (En collaboration avec L. BINET.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **9**, 16-19.

77. — **Etude comparative de la valeur de l'essai biologique et de l'essai physique de l'ergostérol irradié.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, 424.

78. — **Quelques considérations sur l'essai de vérification de l'activité de l'ergostérol irradié.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **9**, 331-338.

79. — **Etude physique et biologique du stérol dextrogyre isolé de la levure de bière.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, 1312. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **10**, 289-292.

80. — **Contribution à l'étude des stérols de levure.** *American Journal of Physiology*, 1929, **10**.

81. — **Fixation de la quinine sur les hématies « in vivo ».** (En collaboration avec L. BINET.) *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 1068.

82. — **Les stérols irradiés dans leurs rapports avec la thérapeutique.** *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1929, **36**, 474-489.

1930

83. — **Répartition de la quinine entre les globules rouges et le plasma sanguin.** (En collaboration avec L. BINET.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), **11**, 55-58.

84. — **Contribution à l'étude du pouvoir oxydo-réducteur des tissus.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **190**, 1233.

85. — **Répartition d'un certain nombre de produits médicamenteux ou toxiques entre les globules rouges et le plasma.** *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 954-964.

86. — **Contribution à l'étude du pouvoir oxydo-réducteur des tissus. I. Recherches sur le foie perfusé.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 777-799.

87. — **Contribution à l'étude du pouvoir oxydo-réducteur des tissus. II. Recherches sur la pulpe de foie.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 800-814.

88. — **Recherches sur le pouvoir oxydo-réducteur des tissus. I. Introduction. Nature des questions posées.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), **12**, 97-101.

89. — **Contribution à l'étude du pouvoir oxydo-réducteur des tissus. II. Recherches sur le foie perfusé.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), **12**, 193-213.

90. — **Contribution à l'étude du pouvoir oxydo-réducteur des tissus. III. Recherches sur la pulpe de foie.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), **12**, 253-266.

91. — **Contribution à l'étude de l'activité biologique des stérols. Etude des stérols de plankton.** (En collaboration avec G. BELLOC et H. SIMONNET.) *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **191**, 160.

92. — **Contribution à l'étude des phénomènes d'oxydo-réduction. Recherches sur la levure de bière. Influence de la dessiccation.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **191**, 1075.

93. — **Répartition de l'hydrastine entre les globules rouges et le plasma.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), **12**, 339-345.

1931

94. — **Contribution à l'étude des phénomènes d'oxydo-réduction. III. Recherches sur le levure de bière. Influence de la dessiccation.** *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1931, **13**, 10.

95. — **Recherches comparatives sur la teneur en dérivés sulfhydrylés des muscles striés, du foie et du sang chez le rat normal, chez le rat sous-alimenté et chez le rat privé de vitamines B.** (En collaboration avec Mme L. RANDOIN.) *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **192**, 815.

96. — **Contribution à l'étude des phénomènes d'oxydo-réduction. Recherches sur la levure de bière desséchée. Conditions expérimentales de son action réductrice sur le cystine.** (En collaboration avec H. SIMONNET.) *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **192**, 852.

97. — **Quinine et sang splénique.** (En collaboration avec L. BINET.) *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 1116.

REVUES SCIENTIFIQUES ET PUBLICATIONS DIVERSES

---

1. — **Quelques enseignements d'hygiène hospitalière.** Mémoire de Médaille d'Or des Hôpitaux de Paris, 1912.

2. — **Les composés organiques de l'antimoine et leurs applications thérapeutiques.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1919 (7), **20**, 382-389 ; 1920 (7), **21**, 11-19.

3. — **Les composés chlorés de l'acétylène et leurs emplois.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1920 (7), **21**, 268-279.

4. — **La préparation des acides gras par oxydation des paraffines.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1921 (7), **23**, 94-98.

5. — **La constitution de la scopolamine ; état actuel de la question.** *Journ. Pharm. et Chim.* 1921 (7), **24**, 336-342.

6. — **Comment purifier les eaux d'alimentation?** *L'Hôpital*, 1921,1108-1117

7. — **Etude des nouvelles méthodes employées pour déterminer la réaction des solutions.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1922 (7), **25**, 26-33, 58-63.

8. — **La fermentation alcoolique ; étude du mécanisme de décomposition du glucose, d'après les travaux de Carl Neuberg.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **27**, 298-309.

9. — **Contribution à l'étude de la constitution de la résorcine et de quelques-uns de ses dérivés.** *Thèse de Doctorat ès Sciences*, Masson, éditeur, Paris, 1922.

10. — **Méthodes actuelles de purification des enzymes.** Conférence faite devant la Société de Chimie Biologique, 20 mars 1923. *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 432-448.

11. — **La constitution de la cellulose.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **28**, 398-404, 446-454.

12. — **Exposé des travaux de chimie biologique des Internes en pharmacie des hôpitaux de Paris.** *Centenaire de l'Internat en Pharmacie*, Maretheux, éditeur, Paris, 1920, 692-706.

13. — **L'inuline.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **28**, 348-357.

14. — **A. Baudrimont, Chimiste des colloïdes.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924 (7), **30**, 470-475.

15. — **La lipodiérèse.** *La Pharmacie Française*, 1925, **29**, 32-40.

16. — **La fluorescence et ses applications.** *La Pharmacie Française*, 1925, **29**, 139-146. *Bull. de Pharm. du Sud-Ouest*, 1925, **12**.

17. — **Rapport de la XIVe Sous-Commission du Codex.** (Médicaments opothérapiques.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **1**, 400-407, 433-447.

18. — **L'alcool méthylique de synthèse.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **2**, 113-117.

19. — **L'hémoglobine et ses dérivés.** *Traité de Physiologie normale et pathologique*, publié sous la direction du professeur Roger. Masson et Cie, éditeurs, Paris, 1926.

20. — **La notion de *pH*; son importance en biologie.** Conférence faite à l'Hôpital Necker, le 24 novembre 1925. (Clinique de M. le Professeur agrégé Ribierre.)

21. — **Les propriétés chimiques et physiologiques des principes endocriniens. Application à l'essai des produits organothérapiques.** Conférence faite à la Société de Pharmacie de Paris, séance du 5 mai 1926. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **4**, 13-28, 77-85, 114-122, 168-185.

22. — **Le glutathion.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1927 (8), **5**, 219-227 et 245-253.

23. — **Constitution et synthèse de la thyroxine.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1927 (8), **6**, 25-29.

24. — **Daniel Berthelot.** (Notice nécrologique). *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1927, **9**, 628-632.

25. — **La vie et l'œuvre de Marcelin Berthelot.** *Cooper.*, juillet 1927.

26. — **Notice sur Giacomo Ciamician.** *Bull. Soc. Chim.*, 1927 (4), **41**, 1562-1567.

27. — **Recommandations aux auteurs. Indications pour la présentation des manuscrits.** *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1927, **9**, 1264-1272.

28. — **L'hémoglobine et ses dérivés.** *La Pharmacie française*, mars 1928, 50-61.

29. — **Claude Bernard.** *Pharmacie*, août-septembre 1928.

30. — **Etude des systèmes d'oxydation-réduction. Importance des phénomènes d'oxydation-réduction en biologie. Détermination du *rH* cellulaire.** *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **9**, 525-542.

31. — **Le XIIIe Congrès international de Physiologie** (Boston, 19-23 août 1929.) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1929, **11**, 1089-1104.

32. — **Les stérols irradiés.** *La Pharmacie française*, juillet 1929, 163-174.

33. — **L'adsorption en biologie.** Conférence faite le 27 février 1930 à la Faculté de Médecine. (Laboratoire de Biologie expérimentale des Hautes-Etudes.) *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), **11**, 529-539 et 584-596 ; *La Médecine*, août 1930 ; *La Pharmacie française*, octobre-novembre 1930.

34. — **Le cholestérol.** (En collaboration avec L. Binet.) *La Pratique médico-chirurgicale*, 1930 (sous presse).

35. — **L'action des poisons sur le foie.** Livre jubilaire de M. le Professeur H. Roger, Doyen de la Faculté de Médecine, 1931 (sous presse).

36. — **Des rayons ultra-violets à l'huile de foie de Morue.** Conférence radio-diffusée au studio des P. T. T., sous les auspices de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, le 4 février 1931. *La Pharmacie française*, juillet 1931.

EXPOSITIONS ET CONGRÈS

Exposition de Strasbourg à l'occasion du Centenaire de Pasteur, 1923.
Exposant en participation de la Société Chimique de France.

Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences. Bordeaux, 1923.

Communications faites à la Section de Chimie :

I. — Etude toxicologique du cyanure de mercure.
II. — Caractérisation du glucose en présence de maltose dans les milieux organiques.

Communications faites à la Section de Pharmacie :

I. — De quelques solvants d'alcaloïdes réputés peu solubles.
II. — Recherches sur les ferments amylolytiques.

LVIII[e] Congrès des Sociétés Savantes. Paris, 1925.

Communication faite à la Section de Chimie :

Contribution à l'étude de la localisation et de l'élimination de quelques dérivés barbituriques.

XIII[e] Congrès international de Physiologie. Boston, 19-23 août 1929.

Communication sur le sujet suivant : :

Contribution à l'étude des stérols de levure.

Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences. Le Havre, 1929.

Conférence sur la question suivante :

Les stérols irradiés et leurs rapports avec la thérapeutique.

EXPOSÉ ANALYTIQUE DES TRAVAUX PUBLIÉS [1]

I. — TRAVAUX DE CHIMIE ORGANIQUE

Contribution à l'étude de la conetitution de la résorcine et de quelques-uns de ees dérivés. — *Thèse de Doctorat ès Sciences physiques ;* Paris, 1922. — *Ann. Chim.*, 1922 (9), **18**, 49-116.

Le but que je me suis proposé, dans ce travail, a été l'*étude de dérivés de la résorcine*, permettant d'apporter quelques preuves à l'existence des formes tautomères de ce composé. On sait que la résorcine se conduit vis-à-vis de divers réactifs, tantôt comme un diphénol, tantôt comme une dicétone, ou comme un composé à la fois monocétonique et monophénolique. Les travaux de Herzig et Zeisel, ainsi que ceux de Fuchs et Elsner, sont classiques à ce sujet. Il semble que les groupes carbonyles de la résorcine, agissant sous la forme tautomère dicétone, entrent difficilement en combinaison avec les divers réactifs de la fonction cétone. Mes tentatives infructueuses de préparation de la semi-carbazone n'ont fait que confirmer celles de Baeyer, d'Herzig et Zeisel.

J'ai toutefois apporté une nouvelle preuve de l'existence de cette forme tautomère, au moins dans certains dérivés de la résorcine, en étudiant la réfraction moléculaire des éthylrésorcines, par exemple. Cette donnée m'a permis de vérifier la formule attribuée à ces composés par Herzig et Zeisel.

Il est bien évident que si la résorcine peut se comporter vis-à-vis des divers agents, soit comme une dicétone, soit comme un corps monocétone et monophénol, on pourra profiter de la grande faculté réactionnelle des atomes d'hydro-

(1) Les références en caractères gras indiquent les numéros de l'exposé bibliographique des travaux scientifiques.

gène des groupes (—CH^2—CO—) et [—CH=C(OH)—] pour obtenir des dérivés de condensation avec de nombreux réactifs, en utilisant les modes opératoires employés, par exemple, dans le cas du camphre.

L'emploi du méthylate de sodium, comme agent de condensation, m'a permis d'obtenir, avec d'excellents rendements, les dérivés éthylés de Herzig et Zeisel, la mononitrosorésorcine de Walter, ainsi que la dinitrosorésorcine ; il m'a permis de fixer l'anhydride carbonique sur la résorcine et de préparer l'acide β - résorcylique.

Si l'on emploie cet agent de condensation pour préparer le dérivé benzylidénique de la résorcine, dans des conditions similaires à celles qui permettent l'obtention du benzylidènecamphre, on observe une réaction très vive, mais il est impossible d'isoler ce produit cristallisé. La combinaison de la résorcine et de l'aldéhyde benzoïque ne conduit, dans ces conditions opératoires, qu'à un produit amorphe et non défini. Ce composé fournit toutefois, sous l'action de l'acide acétique, un corps cristallisé, dont j'ai pu établir la formule et la constitution. L'acide acétique apparaît, dans ce cas, comme un excellent agent de condensation, et une solution acétique d'aldéhyde benzoïque et de résorcine, maintenue quelque temps au bain-marie, laisse déposer un produit cristallin très peu soluble dans les solvants usuels. L'emploi de l'alcool benzylique m'a permis cependant de le faire recristalliser avec facilité, et d'obtenir un corps dont la formule peut être établie avec certitude. Le composé ainsi préparé est un dimère de la combinaison équimoléculaire de la résorcine et de l'aldéhyde benzoïque.

Dans le cas du xanthydrol, qui possède un oxhydryle entrant facilement en combinaison avec de nombreux corps, l'action du méthylate de sodium est, comme dans le cas précédent, très énergique et conduit à des produits résineux et colorés. L'acide acétique, au contraire, permet d'obtenir des dérivés mono - et dixanthylés de la résorcine.

Contrairement à la résorcine, les autres diphénols ne réagissent pas, ou réagissent difficilement sur les composés précédemment cités, ce qui tend bien à démontrer l'aptitude réactionnelle spéciale de certains atomes d'hydrogène de ce composé.

Afin de fixer la place des substitutions dans le noyau de la résorcine, j'ai étudié un certain nombre de dérivés de l'acide β - résorcylique, de la benzylidène-résorcine et de la xanthyl-résorcine. L'atome d'hydrogène le plus aisément remplaçable est celui qui occupe la position (4), c'est-à-dire qui est en para par rapport à l'un des oxhydryles, les dérivés disubstitués se trouvant en (2-4). C'est en somme, la loi générale de substitution dans le noyau phénolique.

Des résultats ainsi succinctement résumés, il est permis de conclure que si, dans quelques réactions, la résorcine se conduit comme un dérivé cétonique, dans la plupart des cas étudiés, elle agit sous sa forme phénolique. Si, dans les condensations effectuées en présence de méthylate de sodium, par exemple, la résorcine réagissait sous sa forme cétonique, l'atome hydrogène le plus facilement remplaçable devrait appartenir au groupe (—CH^2—) placé entre les deux carbonyles. Or, sauf dans les cas des éthyl-résorcines, c'est dans la position (4) que se place la première substitution [**14**].

Sur quelques dérivés xanthylés. — *Bull. Soc. Chim.*, 1923 (4), **33**, 791-804. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1922 (7), **26**, 241-250. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1922 (7), **26**, 372-376. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923, (7), **27**, 337-339.

La grande aptitude réactionnelle du xanthydrol a été bien mise en lumière par les travaux de R. Fosse et d'Adriani.

On sait que les composés possédant un ou plusieurs atomes d'hydrogène acide sont susceptibles de se combiner facilement avec le xanthydrol, avec élimination d'une molécule d'eau, en présence d'agents de condensation appropriés, pour donner des dérivés d'une identification facile. J'ai tenté la préparation de tels produits de condensation en partant de corps présentant un certain intérêt thérapeutique. Je pensais obtenir ainsi des dérivés xanthylés et constituer un essai facile d'identité de ces composés. Je me suis adressé, d'une part, à des corps possédant des atomes d'hydrogène liés à l'azote et de caractère nettement acide (saccharine, véronal et dérivés de l'acide barbiturique), et d'autre part, à l'antipyrine, dont l'atome d'hydrogène fixé à (C—4—) est facilement substituable.

Je me suis au préalable assuré de l'acidité de tels composés et, pour cela, j'ai déterminé la concentration en ions (H+) de leurs solutions dans l'eau distillée neutre. La saccharine s'est révélée particulièrement acide: $pH = 3,1$ en solution $\frac{M}{1000}$; viennent ensuite, dans l'ordre d'acidité décroissante, les véronals et l'antipyrine.

D'ailleurs, la facilité de combinaison avec le xanthydrol est en relation directe avec la concentration en ions hydrogène de leurs solutions aqueuses. L'agent de condensation utilisé a été l'acide acétique chimiquement pur, avec des techniques variables suivant les corps considérés [**15, 16, 24**].

L'hydrolyse des dérivés xanthylés à l'azote (saccharine, véronal, etc.), sous l'influence des acides, est plus facile que celle de la xanthylantipyrine. Cette réaction permet la récupération, avec un rendement sensiblement théorique, des véronals ou de la saccharine dont on était parti. L'obtention de ces dérivés

xanthylés est intéressante en raison des applications à la Chimie analytique, à la Chimie biologique ou à la Toxicologie ; j'y reviendrai ultérieurement [**22**].

Sur l'allophanate de cholestérol. — *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **183**, 679. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1927 (8), **5**, 21-24.

La préparation de l'allophanate de cholestérol s'opère sans difficulté en utilisant la technique indiquée par M. Béhal. L'action de l'acide cyanique sur une solution éthérée de cholestérol conduit rapidement à un allophanate que l'on purifie par cristallisation dans l'alcool amylique. Cet allophanate, de formule $C^{27}H^{45}O—CO—NH—CO—NH^{2}$, est saponifiable en liqueur alcaline, et l'hydrolyse est totale en maintenant une suspension de l'ester dans la soude à **1**/10, à l'autoclave à 120°, pendant une heure.

La formation de cet allophanate m'a permis de purifier le cholestérol, au cours de mes recherches de biochimie sur les stérols irradiés, et de mettre en évidence le cholestérol dans de nombreux échantillons commerciaux de lécithine [**60**].

II. — TRAVAUX DE PHYSIQUE

Étude dss phénomènes de fluorescence. — *C. R. Ac. Sc.*, 1924, **178**, 632. — *C. R. Ac. Sc.*, 1924, **178**, 2181. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924 (7), **29**, 535-543. — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 605. — *Bull. Soc. Chim.*, 1925 (4), **37**, 89-115. — *Ann. de Méd. Légale*, 1925, **5**, 11-39. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **1**, 248-254. — *Bull. Soc. de Thérapeutique*, 1924 (5), **29**, 291-293. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1024-1037. — *Bull. Soc. Chim.*, 1925 (4), **37**, 1304-1310. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1925, **65**, 178-199. — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **181**, 623. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **93**, 1152. — *Chimie et Industrie*, 1927, **18**, 179-200.

La fluorescence a été, depuis près d'un siécle, l'objet de bien des travaux : les uns entrepris pour tenter de connaître les causes de ce phénomène, si fréquemment observé; les autres, pour en rechercher, dans divers domaines, les applications possibles.

Jusqu'à une époque relativement récente, aucune étude approfondie n'avait permis de définir la fluorescence d'une manière rigoureuse. Et cependant, il semblait bien qu'une telle recherche était indispensable pour utiliser, cette remarquable propriété comme une constante physique satisfaisante des nombreux composés qui la manifestent. C'est sous cet aspect particulier que j'ai envisagé les questions relatives à la fluorescence : il m'a semblé qu'il était essentiel d'apporter plus de précision dans l'observation du phénomène.

Afin de pouvoir analyser, avec toute l'exactitude nécessaire, la couleur de fluorescence émise, j'ai tenté de provoquer celle-ci avec le maximum d'intensité, ce qui nécessitait, par conséquent, l'emploi d'une source excitatrice judicieusement choisie.

Toutes ces considérations m'ont amené à entreprendre tout d'abord l'étude comparative des divers moyens capables d'engendrer une vive fluorescence.

Étude du rayonnement des lampes à mercure [**38**, **66**].

On sait que le phénoméne, déjà manifesté par certains corps en lumiére ordinaire, présente une intensité infiniment plus notable lorsqu'on utilise, comme

radiation excitatrice, le rayonnement ultra-violet, convenablement filtré, d'une lampe à mercure.

La source idéale d'ultra-violet est, en effet, l'arc au mercure. Celui-ci présente non seulement l'avantage de fournir peu de radiations rouges, mais encore celui d'avoir un spectre qui contient un groupe de raies d'une intensité remarquable vers 3650 U. A. Et pour l'étude de la fluorescence, il y a précisément grand intérêt à utiliser des sources d'ultra-violet dont le rayonnement soit aussi fort que possible dans cette région du spectre.

Mais toutes les lampes à mercure sont loin de posséder le même éclat. Aussi ai-je dû fixer, d'une manière précise, la nature des radiations émises par les divers types de ces sources d'ultra-violet.

Les résultats généraux de ces recherches, parfois délicates — faites en collaboration avec Ed. Bayle et H. George — peuvent être résumés ainsi qu'il suit :

Les lampes à mercure en verre ne sont pas d'un emploi satisfaisant ; elles fournissent bien la radiation 3650 pour laquelle le verre est transparent, mais leur éclat est trop faible. Il convient donc de choisir des brûleurs à parois de quartz, de préférence des modèles très poussés, à grand éclat intrinsèque.

Les lampes à mercure en quartz, du type classique, outre l'inconvénient qu'elles présentent d'être très fragiles et d'un allumage à basculage brutal, ont une mise en régime fort lente. En effet, comme la pression à l'allumage est très faible, il faut attendre de quinze à vingt minutes pour atteindre le régime. Pendant ce temps, l'éclat est minime et variable, la tension aux bornes est basse et l'intensité très grande ; en un mot, la lampe, au début, consomme beaucoup et n'éclaire pas.

Or, au lieu de faire éclater l'arc au mercure dans le vide, on peut opérer dans une atmosphère de gaz inerte, tel que l'argon. Dès l'allumage, la lampe donne son maximum d'intensité ; dans ces conditions, la pression n'est jamais inférieure à une atmosphère, et l'arc, allumé à cette haute pression, donne alors tout son éclat. L'augmentation de celui-ci permet d'adapter au brûleur des systèmes optiques, et de faire ainsi converger tout le rayonnement sur un point déterminé. Tel est le principe de la lampe que nous avons établie et qui nous sert couramment dans nos expériences.

Pour comparer la valeur du rayonnement, ainsi que le rendement de divers brûleurs, j'ai photographié, dans des conditions identiques, au moyen du spectrographe de Féry, les spectres des différentes lampes. Ces spectres, obtenus avec des sources consommant la même puissance (360 watts), peuvent ainsi être soumis à une évaluation comparative.

J'ai pu, par ce procédé, me rendre compte de l'intensité de rayonnement du

brûleur utilisé, par rapport à la lampe classique, à allumage par basculage, du type 110 V., 3 A. On note la largeur et l'intensité des raies du mercure, l'apparition de beaucoup de raies fines et surtout la présence d'un spectre continu très étendu. Le groupe 3650 est particulièrement intense ; étant donnée son importance dans la production des phénomènes qui nous intéressent, il n'est pas surprenant de constater des fluorescences extrêmement vives lorsqu'on emploie ces brûleurs comme source d'ultra-violet.

Afin de chiffrer l'augmentation très sensible de rendement obtenue par l'introduction, dans le brûleur, de l'atmosphère gazeuse inerte, j'ai diminué progressivement la résistance en série avec le brûleur classique et j'ai photographié son spectre avec un temps de pose donné, en notant à chaque essai la puissance absorbée. Je suis arrivé ainsi, par tâtonnements, à obtenir des spectres rigoureusement semblables dans le cas des lampes à mercure examinées. Cette identité prouve qu'il n'y a pas d'action spécifique du gaz sur le rayonnement, et que le gaz n'intervient que pour augmenter la pression. J'ai pu, d'autre part, constater qu'il faut pousser jusqu'à 600 watts la puissance absorbée par le brûleur classique pour obtenir un rayonnement égal à celui que donne l'arc éclatant en atmosphère d'argon avec une consommation de 360 watts. Il est clair que le premier brûleur ne saurait résister longtemps à un tel régime.

La même étude m'a donné des renseignements utiles sur d'autres types de lampes à mercure, et les conclusions que j'ai formulées s'appliquent au choix des brûleurs d'après le but que l'on se propose d'atteindre. Pour les déterminations métrologiques utilisant les phénomènes d'interférence, il faut choisir la source donnant les raies les plus fines ; les lampes poussées ne conviennent nullement dans ce cas. Par contre, beaucoup d'applications à l'optique pratique nécessitent des sources de grand éclat ; par exemple, pour les mesures d'absorption ultra-violette, la lampe à atmosphère d'argon, en raison de son éclat très constant, remplace avec avantage l'étincelle à haute fréquence sous l'eau, généralement utilisée jusqu'ici. En photochimie, si l'on admet que seules sont actives les radiations absorbées par les corps à traiter, on voit combien il est important de ne tenir compte que du rendement en radiations comprises dans une bande parfois très étroite du spectre ; or il faut savoir que ce rendement peut varier du simple au décuple en passant d'une source à l'autre.

Le rayonnement des lampes à mercure étant d'une grande complexité, il est nécessaire de le filtrer pour ne conserver que les radiations utiles. On a proposé de nombreux filtres : solutions ou gélatines colorées, mais ces écrans ne sont malheureusement pas opaques au violet, et ils s'altèrent rapidement à la lumière ordinaire. En fait, c'est seulement depuis l'invention des écrans au nickel de Wood que l'on dispose d'un moyen pratique de séparer une bande spectrale ultra-violette pure, sans transmission de lumière visible. J'ai utilisé un rayon-

nement sélectionné par l'emploi de ces écrans au nickel qui permettent d'isoler une région très étroite autour de la radiation de $\lambda = 3650$ U. A., radiation excitatrice de la fluorescence.

Il convient de noter que c'est en mettant à profit les enseignements fournis par cette étude systématique des sources d'ultra-violet, que de nombreux chimistes ou physiologistes effectuent actuellement dans le domaine de la fluorescence des recherches nouvelles. Les phénomènes observés sont, en effet, susceptibles d'être examinés, maintenant, avec toute la rigueur et toute la précision désirables.

Définition spectrophotométrique de la fluorescence [**38**].

Si l'on veut poursuivre l'étude des phénomènes de fluorescence jusqu'à la détermination de véritables caractères analytiques, il est nécessaire de donner, pour chaque corps, une *définition de la couleur*, ainsi qu'une mesure de l'intensité de la lumière émise dans des conditions d'excitation déterminées.

Il est bien évident qu'une simple indication de couleur est tout à fait insuffisante, même si on la fait suivre d'un coefficient arbitraire d'intensité. D'autre part, les méthodes usuelles de colorimétrie définissent en général les couleurs : par la *tonalité*, c'est-à-dire la longueur d'onde dominante; la *saturation*, c'est-à-dire la proportion de lumière blanche qui s'y trouve mélangée, et l'*éclat*, lequel est évalué par mesure photométrique.

Cette méthode, qui s'applique en pratique à la définition technique des pigments ou des couleurs franches, est évidemment très approchée. Elle ne donne que l'évaluation physiologique de la sensation colorée, mais ne définit pas le rayonnement.

S'agit-il, par exemple, d'une fluorescence blanche, comme il s'en rencontre très souvent, la méthode ci-dessus ne traduira qu'avec bien peu de précision cette impression de blanc, car il y a une infinité de rayonnements de répartitions spectrales très différentes qui peuvent aboutir à cette même impression physiologique. On sait, en effet, qu'il est possible d'obtenir ce que l'on appelle des blancs d'ordre supérieur par diverses combinaisons, en supprimant certaines radiations dans le spectre.

Il n'y a vraiment qu'un moyen rigoureux de définir le rayonnement des sources de lumière, c'est de tracer *la courbe de répartition spectrale de l'intensité de leur émission*.

Il est nécessaire, pour cela, de se baser sur les données récemment publiées au sujet de la sensibilité de notre œil pour les radiations de même énergie, mais de longueurs d'onde différentes.

Du point de vue purement physique, toutes les radiations composant la lumière blanche ont la même intensité : l'intensité-unité. La courbe de visibilité traduit cette convention dans le domaine physiologique. On peut admettre qu'elle représente la répartition de l'intensité visible dans le spectre de la lumière blanche conventionnelle.

La définition spectrophotométrique de la fluorescence est basée sur ces considérations, et le but de mes recherches a été de fixer avec précision la répartition spectrale de l'intensité de la fluorescence étudiée.

Supposons, à cet effet, qu'on établisse au spectrophotomètre, pour chaque radiation, le rapport de l'intensité de la lumière de fluorescence à la lumière blanche. Il suffira de multiplier chacune des ordonnées de la courbe ainsi obtenue par l'ordonnée correspondante de la courbe de visibilité pour obtenir, en définitive, la répartition de l'intensité lumineuse dans le spectre de fluorescence.

L'aire de cette courbe est proportionnelle à l'intensité lumineuse totale du corps fluorescent. Il n'y a donc pas de difficulté, en employant cette technique, à classer une série de corps fluorescents par ordre d'intensité, en évaluant l'aire de la courbe correspondante.

Applications de la fluorescence.

1° *En analyse qualitative.* — Grâce à un matériel bien mis au point et à une méthode d'observation nettement définie, l'étude de la fluorescence devenait dès lors aisée. Elle m'a conduit à des résultats intéressants qui seront décrits dans la suite de cet exposé. J'indiquerai, dès maintenant, qu'au point de vue analytique, l'observation permet la différenciation des anesthésiques locaux ; la novocaïne commerciale présente seule une fluorescence notable, contrairement à la cocaïne et à la stovaïne. L'examen des dérivés salicylés et des alcaloïdes du groupe de l'isoquinoléine et de la tétrahydro-isoquinoléine (hydrastine, narcotine, etc.), ainsi que des dérivés de la coumarine, fournit, de même, des renseignements précieux. La détermination de la courbe de répartition de l'intensité, dans le spectre de fluorescence, permet l'identification et l'évaluation de la pureté de ces divers produits, ce qui fait de la fluorescence une donnée physique très importante pour les corps présentant cette propriété [**28, 29, 31, 36, 38, 47, 66**].

2° *En analyse quantitative.* — L'application de ces données à l'étude des composés fluorescents en solution aqueuse m'a conduit au dosage de ces produits, et la technique spectrophotométrique que j'ai établie m'a été d'un grand secours, en raison de sa sensibilité et de sa précision, pour entreprendre l'étude de nombreux problèmes.

Cette méthode est basée sur les considérations suivantes : l'intensité de la fluorescence n'est pas proportionnelle à la concentration et, pour chaque composé, il existe un titre déterminé pour lequel cette intensité est maxima. Supposons que l'on étudie un produit donnant des solutions fluorescentes, et que l'on veuille fixer la concentration de la liqueur en principe actif. La détermination de la répartition spectrale de l'intensité de la fluorescence, pour des solutions témoins à divers titres, conduira à une série de courbes, et à la concentration optima correspondra le maximum d'intensité.

De part et d'autre de ce maximum, deux solutions de concentration différente peuvent être représentées par une même courbe, en raison de l'égalité de l'intensité de la fluorescence émise. Il n'est donc pas possible, par une simple comparaison avec ces courbes témoins, d'avoir un renseignement précis sur le titre de la solution à essayer. Mais si l'on effectue une détermination spectrophotométrique, non seulement avec cette liqueur, mais aussi avec une liqueur deux fois plus diluée, on constatera aisément l'accroissement ou la diminution de l'intensité dans le deuxième cas. On pourra, dès lors, fixer avec précision la correspondance de la courbe obtenue avec l'une des courbes témoins de titre connu, et déterminer, par conséquent, la concentration de la solution en principe fluorescent.

Pour effectuer un dosage à l'aide de cette technique, il suffit d'une quantité extrêmement faible de substance. En prenant comme exemple le cas de la quinine, il est possible d'utiliser avec exactitude la méthode spectrophotométrique jusqu'à une dilution de 1/50.000 au moins. Le volume de la solution nécessaire pour l'obtention d'une plage fluorescente permettant d'effectuer un examen optique rigoureux, ne dépasse pas 2 cm^3 à 2 cm^3, 5 ; la quantité d'alcaloïde mise en œuvre n'est donc pas supérieure à 0 g. 00005 ; or, par les procédés analytiques usuels, aucune détermination précise n'est possible dans ces conditions [**46, 66**].

En conclusion, l'étude approfondie du phénomène de la fluorescence m'a conduit à l'établissement de techniques utiles, soit à la diagnose, soit au dosage de nombreux composés. De telles méthodes physiques sont précieuses pour deux raisons : d'abord, parce qu'elles sont d'une extrême sensibilité ; ensuite, parce qu'elles présentent l'avantage de ne pas détruire les corps soumis à l'expérience.

Ces méthodes ne sauraient manquer d'être mises à profit par les analystes, qui grâce à elles, pourront obtenir, dans bien des cas, des renseignements utiles et précis sur la nature et la pureté des produits qu'ils ont à examiner.

III. — TRAVAUX DE TOXICOLOGIE

Recherches sur la toxicologie du mercure. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1918 (7), **17**, 47-49. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1920 (7), **22**, 81-86. — Mémoire déposé en vue de l'obtention du prix Lebeault, Faculté de Pharmacie de Paris, 1920. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923, (7), **28**, 81-89. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 753-759. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1168-1178.

Ayant eu l'occasion de rechercher la cause d'une escarre provoquée, j'ai décelé dans celle-ci la présence de mercure, qui avait été employé sous la forme de nitrate acide [**6**]. Au cours de la recherche de ce métal, j'ai remarqué le facile entraînement, par la vapeur d'eau, du bichlorure de mercure. Cette observation m'a conduit à utiliser, pour la destruction des matières organiques par le chlore naissant, un dispositif à reflux permettant d'éviter toute perte de composé mercuriel. Les conditions opératoires que j'ai précisées m'ont été par la suite très utiles pour effectuer le dosage du mercure dans les urines [**12, 13**].

La mise en évidence du mercure, sous la forme de bi-iodure de mercure, est rendue extrêmement sensible en employant une technique que j'ai décrite et qui permet de localiser sur un très faible espace la totalité de l'iodure mercurique [**6**].

J'ai pu obtenir une très grande précision dans le dosage du mercure existant en faible proportion dans les urines et les liquides pathologiques, en le fixant dans certaines conditions sur de l'amiante dorée. La méthode que j'ai proposée est rapide et d'une grande exactitude. La recherche du mercure par cette technique se révèle toutefois insuffisante, lorsqu'il s'agit de caractériser des traces infimes de ce métal dans les urines. Il m'a été, dans ce cas, possible d'identifier le mercure fixé sur l'amiante dorée, en introduisant celle-ci dans un tube où j'ai fait éclater l'étincelle après avoir fait le vide à la pompe de Gaiffe. Le spectre du mercure peut dès lors être photographié, et ce métal caractérisé avec sûreté à de très grandes dilutions [**49**].

Le cyanure de mercure, dont on connaît la stabilité vis-à-vis de divers réactifs chimiques, subit une rapide décomposition au contact des liquides de l'organisme. Si l'on ajoute, par exemple, du cyanure de mercure, à la dilution de 1/1000, à du lait ou du sang, on perçoit instantanément une odeur cyanhydrique.

J'ai montré la différence de stabilité de ce sel en présence des acides (acides minéraux : acide sulfurique, acide phosphorique ; acides organiques : acide tartrique, acide aminoacétique, etc.), et des matières albuminoïdes [**23**, **25**].

L'intérêt de ce travail apparaît dans les deux cas suivants : soit qu'il s'agisse de la recherche toxicologique du cyanure de mercure, soit que l'on veuille connaître le mode d'action et le sort du cyanure de mercure dans l'organisme.

Sur une nouvelle méthode d'extraction des alcaloïdes et de divers composés organiques contenus dans les organes. — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 966. — *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1925, **32**, 279.

Au cours des recherches entreprises sur la localisation dans l'organisme de divers médicaments (véronal, sulfonal, hydrastine, etc.), j'ai utilisé une méthode d'extraction de ces composés, en pratiquant au préalable une protéolyse aseptique des tissus et des viscères, par action de la pancréatine, dans des conditions déterminées. On obtient rapidement des liquides filtrant aisément, contenant la totalité des principes faciles à extraire par épuisement continu, sans qu'il y ait à redouter une altération pour la plupart des composés organiques et des alcaloïdes étudiés. On pourrait craindre que l'application de ce procédé en toxicologie ne soit délicate, étant données les limites assez étroites imposées à la réaction du milieu pour que la protéolyse pancréatique soit active.

Or il m'a été possible, en opérant avec des viscères putréfiés, à des pH variant de 6,6 à 8,5, d'obtenir en six heures une protéolyse atteignant en moyenne 90 % de la masse mise en œuvre.

D'autre part, l'insolubilité dans les solvants d'extraction usuels, — éther, chloroforme — des produits résultant du clivage protéolytique, permet d'obtenir à un état de pureté très satisfaisant les substances toxiques recherchées [**42**].

Recherches sur la toxicologie du véronal et des hypnotiques de la série barbiturique. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1922 (7), **26**, 241-250. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **27**, 337-339. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 125-132. — *Bull. Soc. Chim.*, 1923 (4), **33**, 791-804. — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 469. — *Bull. Soc. Chirurgie*, 1925, **101**, 263-271. — *Bull. du LVIIIe Congrès des Sociétés Savantes*, 1925. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1071-1085. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **2**, 321-334. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 954-964.

Le véronal et les hypnotiques de la série barbiturique sont susceptibles, ainsi que je l'ai précédemment indiqué, de donner avec le xanthydrol, en milieu

acétique, des dérivés xanthylés cristallisant avec la plus grande facilité et aisément caractérisés par leur point de fusion et leur forme cristalline. Cette réaction est extrêmement sensible et j'ai montré qu'elle peut être effectuée avec des quantités de véronal de l'ordre du centigramme ; son application à la recherche toxicologique de ces hypnotiques paraissait donc logique, et pouvait présenter d'autant plus d'utilité que de nombreux toxicomanes se procurent facilement ces médicaments et que l'on relate actuellement de fréquents empoisonnements dus à leur emploi abusif. En fait, la formation de leurs dérivés xanthylés m'a été utile au cours de diverses expertises toxicologiques, et j'ai décrit une technique permettant la recherche de ces hypnotiques [**15**].

Ces dérivés xanthylés possèdent d'ailleurs une propriété fort intéressante : ils sont hydrolysés facilement en liqueur acide, et les hypnotiques barbituriques sont régénérés à l'état de grande pureté. Il est dès lors possible, au cours d'une expertise toxicologique, d'identifier ces composés, non seulement par les caractères de leurs dérivés xanthylés, mais encore par la détermination de leurs constantes physiques propres (point de fusion, solubilité, etc.) [**22**].

Depuis ces premières recherches, la question de la localisation et de l'élimination des dérivés alcoylés de la malonylurée a présenté une importance nouvelle en raison de leur emploi, comme hypnotiques, par la voie intra-veineuse. En outre, les intoxications nombreuses par ces produits réclamaient une connaissance précise des organes où ils se fixaient électivement. Après introduction dans l'organisme par la voie intra-veineuse, on note une fixation élective de ces composés sur la moelle et les centres nerveux ; ils sont véhiculés en majeure partie par les globules rouges, et contrairement au sulfonal, ils n'exercent qu'une faible action sur le foie.

L'élimination des dérivés barbituriques étudiés (dérivés diéthylé et allylisopropylé) est très lente ; elle s'effectue en majeure partie par les urines, où on décèle ces produits encore dix jours après l'administration [**37**].

Ce rythme d'élimination s'explique par la fixation énergique de ces hypnotiques sur les organes où ils se localisent, et l'on comprend, d'autre part, l'action curative de la saignée dans les cas d'intoxication par le véronal, par suite de l'élimination des globules rouges retenant une proportion notable du composé toxique [**85**].

Recherches sur l'intoxication par le sulfonal. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 1026. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **2**, 225-227. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1122-1130.

On sait que le sulfonal est, en presque totalité, détruit dans l'organisme, alors qu'il est très résistant aux réactifs chimiques. Toutefois, dans les intoxications à doses massives, il est possible de retrouver une faible quantité de ce composé dans les organes. C'est ainsi que, dans les viscères d'un Lapin ayant absorbé une dose quotidienne de 1 gramme de sulfonal pendant douze jours consécutifs, le toxique a été retrouvé en faible quantité, localisé surtout sur les centres nerveux et dans le foie.

Le liquide de la vésicule biliaire de l'animal était incolore et prenait, sous le rayonnement de Wood, la fluorescence rose caractéristique de l'hématoporphyrine. Ce pigment a été retrouvé également dans la rate et dans l'urine, et identifié à l'hématoporphyrine préparée suivant la technique classique de Willstætter, par le tracé de la courbe représentant la répartition spectrale de l'intensité de la fluorescence [**43**].

Recherches sur la toxicologie des Opiacés. — *1° Le sort de la morphine dans l'organisme.* — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924 (7), **30**, 183-187.

La morphine est très rarement retrouvée dans les viscères, en toxicologie, et il était intéressant de déterminer dans quel organe cet alcaloïde était, soit détruit, soit transformé, de façon à ne plus donner ses réactions caractéristiques si sensibles.

J'ai envisagé successivement l'influence des ferments digestifs ou de la putréfaction sur la disparition de la morphine, et j'ai montré que cet alcaloïde ne subit, dans ces conditions, aucune altération. Pour étudier l'action des différents organes, j'ai pratiqué la circulation artificielle de la morphine dans le rein et dans le foie, suivant la technique classique, en opérant sur le Lapin. La disparition de la morphine dans le perfusat hépatique est extrêmement rapide, tandis que le rein ne possède aucun pouvoir comparable. Ce fait a été confirmé par action de la pulpe de ces organes sur l'alcaloïde à la température de 37° [**32**].

2° Recherche toxicologique des alcaloïdes secondaires de l'opium. — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 605. — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 2077.

Dans les intoxications par les médicaments opiacés, puisque la morphine ne peut en général être retrouvée, la recherche des alcaloïdes secondaires de l'opium, et de la narcotine en particulier, est fort importante.

Les essais que j'ai pratiqués, en collaboration avec M[lle] Parinaud, m'ont prouvé qu'une faible proportion (5 % environ) de cet alcaloïde est retrouvée dans les urines, le reste étant détruit ou excrété par une autre voie [**44**].

Des conclusions similaires peuvent être formulées au sujet de l'hydrastine, alcaloïde présentant une étroite parenté chimique avec la narcotine. La recherche de l'hydrastine dans les viscères est d'ailleurs facile en utilisant les caractères de fluorescence de son produit de dédoublement, l'hydrastinine, et c'est d'ailleurs en pratiquant cette détermination que j'ai établi la technique spectrophotométrique de dosage des corps fluorescents en solution, technique qui a été décrite antérieurement [**36**].

Recherches sur la toxicologie du bismuth. — *Bull. Soc. Thérapeutique*, 1925 (6), **30**, 87-90. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1928 (8), **8**, 249-258 et 297-308. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **9**, 97-112.

Les premières préparations bismuthiques employées en syphiligraphie étaient des suspensions d'oxydes de bismuth. Par suite de l'insolubilité de ce composé, le métal s'élimine, dans ce cas, très lentement par la voie rénale. De nombreuses réactions ont été utilisées pour le rechercher dans les liquides de l'organisme (réaction de Léger plus ou moins modifiée, réaction de Labat, ou de Denigès, etc.), mais l'identification du bismuth par les raies de son spectre apporte une confirmation à ces méthodes chimiques, à condition de prendre certaines précautions au cours de l'évaporation et de la calcination de l'urine, et d'employer la méthode par entraînement au moyen du sulfure de cuivre pour effectuer la séparation du bismuth ; grâce à cette technique, j'ai pu retrouver dans les urines, quelques jours après l'injection, ce métal à l'état de traces (1/25e à 1/50e de milligramme) [**40**].

En raison de l'efficacité de l'action thérapeutique du bismuth, de nombreux dérivés ont été étudiés et certains d'entre eux ont donné d'excellents résultats, tout en étant peu toxiques.

Ces corps, tels que le camphocarbonate de bismuth, composé liposoluble, et le cacodylate de bismuth, hydrosoluble, peuvent être administrés, en effet, à des doses élevées, sans provoquer d'accidents immédiatement mortels, et la quantité de métal susceptible d'être retrouvée et dosée dans les divers organes est assez notable pour que l'on puisse songer à effectuer des déterminations quantitatives précises.

Le camphocarbonate de bismuth, en solution huileuse, par exemple, peut être administré à une dose journalière représentant 0 g. 05 de bismuth, pendant dix jours environ, à un Lapin de 3 kilogrammes. La quantité de métal injectée

est donc notable, et comme ce sel est soluble, il est transporté aux divers organes, où il se fixe électivement à des doses de beaucoup supérieures à celles que l'on peut retrouver à la suite d'injections de suspension de sels insolubles : oxyde, carbonate de bismuth, ou iodobismuthate de quinine. On peut donc apporter dans l'étude de la répartition du bismuth, après administration de ce sel, une précision en tout point satisfaisante, à la condition toutefois d'avoir à sa disposition des techniques analytiques assez bien éprouvées pour être à l'abri de toutes causes d'erreurs.

Les doses de bismuth que l'on retrouve dans certains organes sont parfois très faibles et les procédés les plus sensibles (procédé colorimétrique, électrolytique) ne donnent pas entière satisfaction. Aussi ai-je étudié l'application au dosage du bismuth du procédé d'électrolyse à cathode à goutte de mercure ; j'ai montré que la quantité de métal que l'on peut doser est de l'ordre de 1/100e de milligramme avec une précision de 1 % [**72**].

Il était dès lors possible d'entreprendre l'étude de la répartition du bismuth dans l'organisme, ce qui nous a conduits, M. Picon et moi, à formuler les conclusions suivantes :

Quel que soit le mode d'administration, injection intramusculaire ou injection intraveineuse, le bismuth, introduit dans l'organisme sous la forme de solution huileuse de camphocarbonate ou de solution aqueuse de cacodylate de bismuth, se fixe en quantité importante dans le foie et le rein. Le cerveau, même après un traitement prolongé, n'en retient qu'une minime partie. Dans le sang qui conduit le bismuth aux organes, on en retrouve une notable proportion. Les voies d'élimination autres que la voie urinaire, telles que la sécrétion salivaire, et aussi les phanères, jouent un rôle remarquable dans l'élimination du bismuth. Ces processus d'excrétion sont donc de précieux auxiliaires de la sécrétion rénale, tout au moins chez les animaux dont la transpiration est peu importante.

Le citrate de bismuth ammoniacal est beaucoup plus toxique, il altère le parenchyme rénal où il se fixe en notable proportion. Il s'ensuit une augmentation du taux d'urée sanguine, augmentation de plus en plus accentuée avec la gravité de l'intoxication [**72, 75**].

Cette étude a donc fixé quelques points importants de la toxicologie du bismuth, à savoir l'altération du rein au cours des intoxications graves et le rôle des voies d'élimination telles que la salive ou les phanères.

Recherches sur le pouvoir fixateur des globules rouges vis-à-vis de divers poisons. — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, **101**, 1068. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), **11**, 55-58. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 954-964. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), **12**, 339-345. *C. R. Soc. Biol.*, 1931, **106**, 1116.

La répartition de nombreuses substances médicamenteuses ou toxiques entre les globules rouges et le plasma sanguin est une question particulièrement importante, et j'ai eu l'occasion, au cours de diverses recherches de toxicologie, d'établir le rôle fixateur très notable des hématies.

En 1925, étudiant la répartition des dérivés alcoylés de la malonylurée entre les différents organes, j'avais montré combien était énergique la fixation, sur les globules rouges, des dérivés diéthylé et allylisopropylé. On s'explique, dès lors, l'action bienfaisante de la saignée dans le traitement des intoxications par les barbituriques, en raison de l'élimination des globules rouges intoxiqués [**37**].

La quinine, si lente à disparaître de l'organisme, se fixe avec énergie sur les hématies. J'ai pu en effectuer les recherches qualitative et quantitative, en utilisant la technique d'examen de la fluorescence que j'ai mise au point en 1924, et j'ai démontré que quatre jours après l'injection, chez le Chien, de 0 g. 80 de chlorhydrate de quinine, on pouvait retrouver cet alcaloïde dans les globules rouges, alors qu'il ne pouvait être décelé dans le plasma après vingt-quatre heures [**83, 85**].

L'hydrastine enfin, alcaloïde très voisin de la narcotine, est retenue dans les hématies aussi longtemps que la quinine. On la retrouve facilement grâce aux remarquables propriétés de fluorescence de l'hydrastinine [**85, 93**].

Ces recherches, certes fort utiles, sont malheureusement d'une extrême délicatesse, car il est impossible d'opérer sur un volume de sang important, et les substances qui en sont extraites sont toujours en quantité très minime.

Elles méritent toutefois d'attirer l'attention des biologistes et des toxicologues, car elles mettent en évidence l'importance des hématies comme agent de fixation des principes médicamenteux ou toxiques.

IV. — TRAVAUX DE CHIMIE BIOLOGIQUE

Contribution à l'étude de quelques sucs gastriques hyperacides. — *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1911, **18**, 218-222.

Certains sucs gastriques hyperacides présentent une coloration verte tout à fait caractéristique, qui n'est due ni à la bile ni à la chlorophylle. L'étude cryptogamique a permis d'y déceler un champignon, le *Cryptococcus salmoneus*, possédant une influence très nette sur le développement de la coloration [**1**].

Le dosage des savons dans les fèces. — *Arch. des Mal. du tube digestif*, 1911, **5**, 368-371.

L'étude de l'utilisation des graisses, au cours de la traversée intestinale, présente un grand intérêt, car ce procédé d'exploration permet de déceler maintes affections du foie et du pancréas. Le dosage des savons, en particulier, s'effectue d'ordinaire en faisant une détermination acidimétrique des acides gras libérés après hydrolyse, au moyen de l'acide chlorhydrique et élimination de celui-ci au bain-marie. Or, dans ce cas, l'acide chlorhydrique se volatilise très imparfaitement à la température du bain-marie, et l'on constate des erreurs par excès de 10 à 15 % au dosage acidimétrique, si l'on ne lave pas soigneusement à l'eau distillée le résidu sec provenant de l'hydrolyse, jusqu'à réaction négative au diméthylaminodiazobenzène (réactif de Topfer) [**2**].

Glycosurie compliquée de maltosurie et de dextrinurie. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1917 (7), **16**, 129-137.

Le maltose et les dextrines ont été signalés quelquefois dans les urines. L'urine d'un malade ayant subi un violent choc cérébral présentait une discordance notable entre les dosages du sucre par la méthode polarimétrique et par réduction. J'ai étudié cette urine en collaboration avec M. Gaillard ; les dextrines en ont été extraites par précipitation alcoolique, puis caractérisées par

leur pouvoir rotatoire élevé et la coloration qu'elles donnent à l'eau iodée. Le maltose a été identifié, après destruction du glucose par fermentation, au moyen de son osazone, dont les constantes physiques sont très nettes [**4**].

Dosage des combinaisons chlorées du suc gastrique ; remarque sur leur nature. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1918 (7), **17**, 14-18.

Le dosage des combinaisons chlorées du suc gastrique s'effectue généralement par la méthode de Hayem et Winter, après minéralisation, dans des conditions déterminées, au moyen d'un mélange d'azotate et de carbonate de sodium. La destruction est plus rapide par le permanganate en milieu nitrique, et l'on n'a pas ainsi à craindre les erreurs dues aux déflagrations [**5**].

Teneur des urines en dérivés cétoniques et cétogènes chez les malades atteints de choc traumatique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1918, **81**, 885. — *Bull. et Mém. Soc. Chirurgie*, 1919, **45**, 8-12.

Le dosage des corps cétoniques et cétogènes dans les urines des malades atteints de choc traumatique permet de s'assurer de l'état de la cellule hépatique et apporte une preuve à l'hypothèse de l'origine toxique de cette affection [**7, 8**].

Sur l'alcalinité du liquide céphalo-rachidien. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1920 (7), **21**, 225-228. — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **83**, 531. — *C. R. Soc. Biol.*, 1919, **83**, 533.

L'alcalinité du liquide céphalo-rachidien est due au carbonate et au bicarbonate de sodium. Le dosage de ces deux sels est facilement effectué par la méthode de Warder, et l'étude de leurs variations respectives est intéressante dans l'examen de divers cas pathologiques (méningite cérébro-spinale, etc.) [**9, 10, 11**].

Sur la présence, dans l'urine et dans les liquides pathologiques, de quelques médicaments susceptibles de troubler le dosage de l'urée à l'état de dixanthylurée. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 125-132.

Certains médicaments, tels que l'antipyrine et le véronal, sont susceptibles de passer sans altération dans les urines. Or j'ai montré que ces composés donnent

des dérivés xanthylés dans les mêmes conditions opératoires que l'urée. On conçoit dès lors les erreurs possibles dans le dosage de l'urée, si ces médicaments sont administrés à haute dose, ce qui est fréquent. Un dosage exact de l'urée peut toutefois être effectué à l'état de dixanthylurée, dans le cas de l'urine et des liquides biologiques contenant de l'antipyrine, si l'on utilise comme agent de défécation l'iodo-mercurate de potassium, en liqueur acétique [**20**].

Recherches sur ls sort dss graisses dans l'organisme. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 413-426. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **88**, 564. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, **88**, 1255. — *La Pharmacie française*, 1925, **29**, 32-40. — *C. R. Soc. Biol.*, 1926, **94**, 517. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927, **96**, 377. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 190. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **9**, 16-19.

Les travaux de MM. le Doyen H. Roger et L. Binet ont démontré le rôle important du tissu pulmonaire dans la lipodiérèse. J'ai pensé que l'étude de l'élimination urinaire de l'iode, après administration d'huile iodée, pouvait apporter une contribution intéressante à cette question. L'iode de l'huile iodée existe sous la forme de combinaison organique, alors que l'iode décelé dans les urines, après absorption de ce médicament, est à l'état de combinaison minérale, ainsi que le démontre avec beaucoup d'exactitude l'emploi de la dialyse.

Il est évident que ce fait est dû à la destruction de la matière grasse à laquelle est combiné l'iode. Si dès lors, on administre l'huile iodée par différentes voies (injections sous-cutanée, intratrachéale, intrarachidienne, intraveineuse, absorption par la voie buccale), le dosage de l'iode dans les urines permettra de se rendre compte de la valeur lipodiérétique des différents tissus.

Afin de suivre avec précision les variations de la teneur en iode des urines, j'ai utilisé une technique qui m'a été fort utile pour le dosage de l'iode dans les extraits thyroïdiens ; j'ai pu ainsi obtenir des résultats exacts à la troisième décimale [**17, 18**].

Les conclusions des recherches effectuées en utilisant les considérations précédentes peuvent se résumer ainsi : la lipodiérèse est très active au niveau du tissu pulmonaire et des ganglions mésentériques ; administrée par la voie intraveineuse, l'huile est détruite assez rapidement, à mesure de sa disparition dans les divers organes. Quant à l'absorption par le tissu sous-cutané ou par le liquide céphalo-rachidien, elle est très faible.

Le métabolisme des graisses est donc éclairé par ces recherches, qui sont d'ailleurs confirmées par l'examen radioscopique, imaginé par M. le Professeur Sicard ; l'huile iodée est en effet imperméable aux rayons X, et alors qu'elle disparaît assez rapidement du tissu pulmonaire, elle reste très longtemps dans le tissu

sous-cutané ou le liquide céphalo-rachidien, en raison de sa destruction fort lente [**26**].

Ce travail a donné des résultats assez intéressants pour susciter en corollaire un certain nombre de recherches, que j'ai effectuées en collaboration avec M. le Doyen H. Roger et L. Binet.

En particulier, la destruction de l'huile iodée au cours de la traversée intestinale est bien démontrée par les dosages de l'iode dans l'urine de malades ayant absorbé ce produit *per os*. Elle est confirmée par la mise en évidence d'iode minéralisé dans le canal thoracique de Chiens ayant absorbé, comme seule graisse, de l'huile iodée [**54**].

L'action de divers tissus sur les huiles iodées *in vitro* est intéressante à considérer. L'iode de l'huile iodée est libéré surtout par les tissus pancréatique, hépatique et pulmonaire, et l'action du tissu musculaire et du tissu splénique est insignifiante [**61**].

Pour étudier la distribution dans l'organisme de l'huile injectée dans le système artériel, j'ai pensé à dissoudre, dans l'huile utilisée, du diphénylanthracène, composé très fluorescent, de façon à comparer la répartition de cette substance dans les divers organes, par photographie sous la radiation de Wood des solutions éthérées des graisses extraites. La fluorescence ainsi développée est fonction de la lipopexie du tissu envisagé. Le pouvoir lipopexique du poumon apparaît comme particulièrement important et celui de la rate et du rein est très faible [**70, 76**].

Le sort du camphre et de l'huile après injection expérimentale d'huile camphrée. — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **181**, 441. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926, (8), **3**, 62-66.

Afin de se renseigner sur la résorption des graisses par l'organisme, question intéressant la thérapeutique et la physiologie, il est nécessaire d'étudier, non seulement le sort de l'huile, mais aussi le rythme d'élimination des substances qui y sont dissoutes. J'ai envisagé, en collaboration avec L. Binet, le cas particulièrement net du sort de l'huile camphrée dans l'organisme. Alors que l'huile ne se résorbe que très lentement, grâce à un afflux de leucocytes qui constituent autour des gouttelettes huileuses un véritable enkystement, le camphre est retrouvé à l'état de combinaison glycuronique dans les urines émises au cours des huit à dix heures qui suivent l'injection expérimentale d'huile camphrée dans les masses musculaires de la patte d'un Chien [**48**].

Rechsrchss sur la nature st lss variationa ds l'aldéhyds contsnu dans ls sang. — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **180**, 83. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 429-435.

Les travaux de nombreux biologistes ont établi la présence, dans les produits de distillation du sérum, d'un corps présentant les réactions de l'acétaldéhyde.

La caractérisation de ce composé, sous forme de combinaison avec le diméthylcyclohexanedione, peut être effectuée en évitant l'action de la chaleur, et j'ai pu, grâce à cette réaction, affirmer la présence d'aldéhyde acétique préformé dans ce liquide.

En utilisant la méthode de dosage des aldéhydes de J. Bougault et R. Gros, il m'a été possible, à condition de prendre certaines précautions, de doser la quantité d'aldéhyde contenu dans le sérum de l'Homme ou de l'animal normal, et dans celui du Chien dépancréaté, avant et après action de l'insuline.

L'insuline, qui fait baisser la glycémie, fait de même diminuer considérablement la quantité d'acétaldéhyde. Ces recherches fixent un point important dans l'étude du métabolisme des glucides chez l'animal normal ou dépancréaté. D'autre part, elles apportent quelques lumières sur le mode d'action de l'insuline [**35**].'

Rechsrches sur lss ferments amylolytiques. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **28**, 289-306 et 341-348. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 897-910 et 911-918.

En vue de fixer avec précision le mode opératoire de l'essai de la pancréatine et de la diastase officinales, j'ai été conduit à entreprendre, en collaboration avec H. Pénau, un certain nombre de recherches intéressant la biochimie des ferments amylolytiques.

1° *Préparation d'un amidon standard* [**27**].

Lorsqu'on effectue l'essai des ferments amylolytiques, il est fréquent de constater que ces ferments ont une action fort différente sur les diverses fécules.

La cause de l'inconstance des résultats obtenus ne réside, ni dans la qualité des pommes de terre utilisées à la préparation de la fécule, ni dans leur ancienneté ; il s'agit en réalité de la réaction de l'eau employée pour en faire le lavage. Les eaux distillées légèrement acides, comme on en trouve fréquemment en droguerie, ont une influence très nocive sur la fabrication des fécules : celles-ci sont déminéralisées et subissent une altération profonde. Les fécules

préparées au moyen d'eau très acide (amidon de LINTNER) subissent seulement une action insignifiante de la part des amylases animales (pancréatine). La diastase de l'orge germé est beaucoup moins sensible à cette altération du grain d'amidon et conserve son activité amylolytique intacte, même vis-à-vis de l'amidon de LINTNER.

Si, au lieu d'eau plus ou moins acide, on utilise, pour la préparation de la fécule, de l'eau potable, les résultats sont inversés et c'est la diastase qui semble alors moins active sur une telle fécule.

On n'obtient des résultats réellement constants que si l'eau utilisée pour la préparation de la fécule et de son empois est parfaitement neutre et présente un pH voisin de 7,1.

Il est donc nécessaire de considérer la fécule de pomme de terre comme un véritable réactif dont la préparation doit être réglée avec soin, si l'on veut, dans l'essai des ferments amylolytiques, obtenir des résultats comparables.

2º *Mode d'action des ferments amylolytiques officinaux* [**27**].

Un autre point fort important dans la biochimie des ferments amylolytiques, c'est de fixer la nature des produits de l'hydrolyse de l'amidon, lorsqu'on se place dans les conditions de l'essai de la pharmacopée.

La présence fréquente de maltase dans le règne végétal et dans le règne animal, permet de penser que la fermentation amylolytique ne s'arrête pas au terme maltose, mais qu'il se forme du glucose par dédoublement du maltose.

La méthode biochimique de Em. BOURQUELOT et M. BRIDEL est d'un grand secours pour la résolution de ce problème. En effet, soumis à l'action de l'émulsine en liqueur méthylique, dans les conditions décrites par les auteurs, le maltose ne donne pas de maltoside, tandis que le glucose fournit du méthylglucoside-β. Il est dès lors facile, dans le mélange des sucres provenant d'une action fermentaire, de mettre en évidence le glucose à l'état de méthylglucoside-β. Le terme ultime de la dégradation de l'amidon, soumis à l'action de la diastase de l'orge germé, est le maltose, tandis que la pancréatine officinale, contenant une maltase, provoque l'hydrolyse de ce biose ; il est dès lors possible de déceler le glucose en présence de maltose dans le produit de l'action de la pancréatine sur la fécule de pomme de terre, suivant les indications de la pharmacopée.

Influence de la réaction du milieu sur la digestion papaïnique. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **92**, 59. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **1**, 472-474.

L'étude de l'influence de la réaction du milieu sur les actions diastasiques a pris une importance considérable à la suite des travaux de SOERENSEN, et

depuis quelques années, plusieurs auteurs ont effectué des recherches dans cette voie.

Étudiant l'action protéolytique de la papaïne, j'ai montré, avec R. Frossard, qu'elle présente son optimum à la neutralité, c'est-à-dire pour un pH = 7. Les moindres variations dans la zone acide ou alcaline provoquent des diminutions fort notables de l'activité diastasique [**41**].

Recherches sur l'application des phénomènes de fluorescence en Chimie biologique. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1024-1037. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1925, **65**, 178-190. — *C. R. Ac. Sc.*, 1925, **181**, 623. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **93**, 1152. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924 (7), **29**, 535-543.

Au cours de l'exposé de mes travaux de physique, j'ai eu l'occasion d'indiquer que non seulement les phénomènes de fluorescence pouvaient permettre la recherche qualitative de nombreux produits organiques, mais qu'il était possible de donner à la détermination de la répartition spectrale de l'intensité de fluorescence assez de précision pour obtenir une évaluation quantitative très exacte des corps fluorescents en solution [**46**].

Il est assez facile de prévoir des applications nombreuses de la méthode de dosage spectrophotométrique que j'ai établie, et en Chimie biologique notamment, j'ai déjà pu apporter quelques précisions dans l'étude de plusieurs questions [**45**].

1° *Recherches sur l'élimination de divers médicaments par le lait des nourrices (élimination de quinine, d'acide salicylique).* — On sait que l'extraction de la quinine ou de l'acide salicylique est d'une pratique facile ; l'intérêt de la méthode fluoroscopique réside surtout dans le fait que ces recherches peuvent être conduites rapidement avec une grande sensibilité et confirmer les résultats d'une expertise chimique plus longue.

Sous le rayonnement ultra-violet, convenablement filtré (rayonnement de Wood), le lait présente une fluorescence blanchâtre faible, ne se modifiant pas sensiblement sous l'action des acides ou des alcalis dilués. Si, au contraire, le lait contient de la quinine, il manifeste par une légère acidification sulfurique une fluorescence bleue, lavée de blanc, et très vive jusqu'à des dilutions en alcaloïde de l'ordre de 1/500.000e. Si la nourrice a absorbé de l'aspirine (acide acétylsalicylique), ce composé étant saponifié dans l'organisme, il est possible de retrouver l'acide salicylique dans le lait, par développement de la fluorescence violette du salicylate de soude, après alcalinisation au moyen de la soude [**45**].

2° *Recherche de la quinine dans la salive.* — Après absorption de 0 g. 50 de

sulfate de quinine, soit en cachet, soit en suppositoire, l'alcaloïde apparaît très rapidement dans la salive et, si l'on effectue par la méthode classique son extraction, celui-ci peut être mis en évidence en partant de 10 cm³ de salive, pendant plusieurs jours après l'administration [**45**].

3° *Dosage de la quinine dans les urines et détermination du rythme d'élimination.* — Chez les sujets précédents ayant absorbé 0 g. 50 de sulfate de quinine, l'élimination urinaire de la quinine a été suivie pendant dix jours, et cet alcaloïde a été dosé par spectrophotométrie. Les résultats obtenus sont de l'ordre de ceux qui ont été indiqués par divers auteurs, tels que VALDIGUIÉ et LACAZE ; on en retrouve 70 à 80 % dans les urines, et il convient de noter la lenteur de cette élimination [**45**].

4° *Répartition de la quinine et de l'hydrastine entre les globules rouges et le plasma* [**81, 83, 85, 93, 97**]. — Voir *Recherches sur le pouvoir fixateur des globules rouges vis-à-vis de divers poisons* (page 43).

5° *Sur la distribution dans l'organisme de l'huile injectée dans le système artériel ; démonstration de la lipopexie pulmonaire* [**70**]. — Voir *Recherches sur le sort des graisses dans l'organisme* (page 46).

6° *Recherches sur l'hématoporphyrine. — Dosage dans la glande de Harder du Rat blanc.* — L'hématoporphyrine a fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces dernières années, et la belle fluorescence rouge que prend ce pigment sous le rayonnement ultra-violet filtré, a permis de le déceler avec sûreté dans les différents produits de l'organisme. J'ai eu l'occasion de signaler, en collaboration avec H. SIMONNET, la présence d'hématoporphyrine dans la bile du Lapin intoxiqué par le sulfonal.

Parmi les organes où l'hématoporphyrine existe en quantité remarquable, il convient de citer la glande de Harder du Rat blanc. Ayant établi une technique d'extraction de ce pigment, j'ai pu le doser par spectrophotométrie de sa solution alcoolique. Je n'ai pas noté de différences au cours du rachitisme expérimental chez le Rat, et il semble bien que cette glande oculaire soit une voie d'élimination de l'hématoporphyrine chez cet animal [**51, 55**].

Application de l'analyse spectrographique en Chimie biologique. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1925, **7**, 1168-1178. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, **91**, 1127. — *Bull. Soc. de Thérapeutique*, 1925 (5), **30**, 87-90.

L'analyse spectrographique est d'un usage de plus en plus répandu, et cette technique rend de très grands services, non seulement dans les laboratoires de

recherches, mais aussi dans la pratique analytique courante. Le procédé de DE GRAMMONT donne déjà de bons résultats, mais ayant utilisé cette technique pendant plusieurs années avec Ed. BAYLE et H. GEORGE, j'ai pu constater que l'on peut accroître considérablement la sensibilité de la méthode par l'emploi de l'étincelle à haute fréquence fournie par un transformateur convenable, dans des conditions opératoires déterminées. La plupart des métaux sont retrouvés jusqu'à des dilutions de l'ordre du 1/100e de mg. Le dispositif décrit dans notre mémoire permet d'avoir une grande stabilité de l'étincelle, et la technique est d'une facilité d'exécution remarquable. Elle m'a permis de résoudre diverses questions intéressant la Chimie biologique.

1° *Sur une cause d'erreur dans le dosage du calcium dans le sang.* — Les dosages de calcium dans le sang, que l'on pratique actuellement d'une manière courante, sont effectués par précipitation à l'état d'oxalate et par titrage manganimétrique. La présence de magnésium en quantité notable dans le sang est une cause d'erreur fort importante, la séparation de l'oxalate de magnésium étant très difficile dans les conditions où l'on opère. Effectivement les précipités d'oxalate de calcium, obtenus par les divers procédés généralement employés, contiennent toujours de l'oxalate de magnésium décelable à l'examen spectrographique. [**34, 49**].

J'ai mis récemment cette technique à profit en fournissant à Ch. O. GUILLAUMIN d'utiles renseignements, lors de l'établissement de sa méthode de dosage de la calcémie. (*Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 1269.)

2° *Elimination du bismuth et du mercure par les urines* [**40, 49**]. — Voir *Travaux de toxicologie* (pages 37 et 41).

Travaux relatifs à l'asphyxie. — *C. R. Ac. Sc.*, 1928, **186**, 973. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 577.

Au cours des recherches entreprises avec L. BINET sur la biologie de l'asphyxie, j'ai pu démontrer l'hyperuricémie asphyxique, ce qui établit le rapport de l'uricémie et de l'état de la fonction respiratoire [**67**]. D'autre part, en dosant le soufre total et le soufre oxydé avant et après oblitération mécanique de la trachée, j'ai constaté des modifications très notables du plasma à ce point de vue. Il y a augmentation du soufre total, qui porte sur le soufre neutre, tandis que le soufre oxydé diminue [**71**].

Contribution à l'étude du phénomène de l'hémolyse. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, **93**, 1152. — *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **182**, 1574. — *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **183**, 241. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **4**, 247-251. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **4**, 294-306. — *Ann. Physiol. et Physico-Chim. biol.*, 1926, **4**, 389-409. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1926, **8**, 56-66. — *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **184**, 707. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1928, **10**, 1306-1325.

De très nombreux chercheurs se sont intéressés à l'étude de l'hémolyse et, parmi les questions les plus importantes relatives à ce problème, celle du mécanisme même du phénomène a particulièrement retenu l'attention des physiologistes, au cours de ces dernières années.

Il semble bien, d'après les travaux de A. Mayer et G. Schaeffer, que la faculté d'imbibition des hématies se trouve en rapport étroit avec la teneur de ces hématies en cholestérol, composé dont les propriétés hydrophiles sont connues depuis longtemps.

A la suite des recherches que j'avais entreprises en vue de préciser certaines propriétés optiques de l'hématoporphyrine, j'ai voulu étudier les propriétés photosensibilisatrices de ce pigment. On sait en effet, depuis les travaux d'Haussmann, qu'une suspension de globules rouges additionnée d'hématoporphyrine est rapidement hémolysée à la lumière.

Il m'a paru important de chercher à savoir quelles sont les radiations dont l'influence provoque cette action, et ce problème m'a semblé d'autant plus facile à résoudre avec précision que je possédais, pour sélectionner les radiations, un monochromateur mis à ma disposition par la fondation Ed. de Rothschild.

Il m'a été possible d'établir ainsi l'influence prépondérante des radiations jaunes $\lambda = 5790$ et 5769 U. A. dans le développement du phénomène [**52, 55, 57, 58**].

Mais l'allure même de la marche de l'hémolyse était mal connue, quoique ce point soit d'importance en ce qui concerne la connaissance du mode d'action de l'agent hémolytique. J'ai donc été amené à suivre le phénomène provoqué par des facteurs physiques ou chimiques divers et, pour le faire avec précision, j'ai institué un procédé spectrophotométrique très sûr et très sensible. Il est basé sur le dosage, à des temps donnés, de l'oxyhémoglobine entrée en solution au cours de l'hémolyse. Cette détermination se fait par évaluation de la densité optique pour une radiation de longueur d'onde donnée, correspondant à l'un des maxima d'absorption de ce pigment [**56**]. Ayant éliminé les causes d'erreurs, toujours fréquentes dans des mélanges aussi complexes que les liquides biologiques, j'ai fixé avec exactitude les conditions opératoires permettant un dosage rigoureux.

Il m'a, dès lors, été possible de suivre la marche de l'hémolyse des hématies de nombreuses espèces animales, sous l'influence de divers facteurs, et de comparer l'action photosensibilisatrice de l'hématoporphyrine à l'action du digitonoside, de la quinine, ou à celle de l'hypotonie [**59**].

Sous l'influence des divers agents chimiques expérimentés, l'hémolyse ne devient véritablement active qu'au bout d'un certain temps ; tout se passe comme si le phénomène était provoqué par une action sur un des constituants de l'hématie. Si l'on met, par contre, les globules rouges en suspension dans un liquide hypotonique, la quantité d'oxyhémoglobine entrée en solution, par suite de l'hémolyse, est proportionnelle au temps. Il apparaît donc une différence essentielle dans la marche du phénomène, suivant le facteur qui l'engendre.

A la suite de ces observations, j'ai tenté de mettre en évidence le constituant de l'hématie auquel on pouvait attribuer un rôle important dans les variations de résistance à l'hémolyse que présentent les hématies de diverses espèces animales.

En opérant sur des globules rouges dont j'avais étudié au préalable la composition (teneur en oxyhémoglobine et en cholestérol), ainsi que la résistance globulaire, j'ai montré le rôle prépondérant du cholestérol dans l'hémolyse par photosensibilisation à l'hématoporphyrine et par le digitonoside. Pour cela, j'ai fait varier le nombre des globules mis en contact avec le réactif expérimenté, de façon à opérer, dans le cas de chaque espèce animale, avec une teneur identique en oxyhémoglobine ou en cholestérol. A égalité de teneur en cholestérol, les suspensions globulaires sont hémolysées en des temps égaux. Après avoir obtenu ce résultat, particulièrement important, j'ai été amené à rechercher quelles transformations du cholestérol entraient en jeu pour provoquer le phénomène. Il semble bien que ces transformations soient différentes suivant le réactif hémolytique employé ; par exemple, j'ai pu isoler la combinaison de digitonoside-cholestérol qui se forme au cours de l'action du digitonoside.

Cette question m'a conduit à l'étude de différents problèmes connexes ; c'est ainsi que j'ai démontré la fixation élective de la quinine sur le globule rouge, point que j'ai relaté dans mes *Travaux de Toxicologie* [**83**, **85**].

Pour préciser le mécanisme de l'action photosensibilisatrice de l'hématoporphyrine dans l'hémolyse, j'ai étudié successivement l'influence des radiations sur les principaux constituants de l'hématie, en présence d'hématoporphyrine. Alors que le cholestérol subit des modifications qui m'ont conduit à mes recherches sur l'irradiation des stérols, la lécithine subit une transformation photochimique avec production d'un composé fortement hémolytique possédant les propriétés de la lysocithine.

Comme la lysocithine se combine au cholestérol, on comprend que la résistance

à ce mode d'hémolyse soit fonction de la teneur des hématies en cholestérol susceptible de neutraliser l'agent hémolytique formé [**62, 74**].

Recherches sur les stérols et leur irradiation. — *C. R. Ac. Sc.*, 1926, **183**, 679. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1927 (8), **5**, 21-24. — *Ann. de Physiol, et de Physico-Chim. biol.*, 1928, **4**, 531-569. — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, **99**, 193. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1928, **10**, 1100-1111. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1928 (8), **8**, 489-506. — *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, 424. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **9**, 331-338. — *C. R. Ac. Sc.*, 1929, **188**, 1312. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **10**, 289-292. — *Amer. Journ. of Physiol.*, 1929, **10**. — *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1929, **36**, 474-489. — *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **191**, 160. — *La Pharmacie française*, juillet 1931.

Au cours des recherches entreprises sur la photosensibilisation des globules rouges en présence d'hématoporphyrine, j'avais été conduit à étudier les transformations photochimiques des constituants essentiels des hématies. En particulier le cholestérol, soumis à l'action des rayons ultra-violets, subit une modification le rendant incristallisable si l'irradiation est assez prolongée. Le produit d'altération ainsi formé possède la même action que le cholestérol primitif, au point de vue de la perméabilité cellulaire aux électrolytes. Toutefois, il est doué de propriétés biologiques remarquables, car c'est un facteur puissant de fixation du calcium, ainsi que j'ai pu le constater au début de 1926 [**53**].

Je me suis demandé si les cholestérols de diverses origines, à différents degrés de purification, avaient, au même titre, cette intéressante propriété. Or, même après purification par passage à l'état d'allophanate, le cholestérol acquiert, par irradiation, l'activité antirachitique. L'action photochimique porte donc bien sur le cholestérol, ou sur une impureté possédant la même faculté de donner un allophanate, impureté très difficile à séparer par cristallisations répétées.

A partir d'un certain degré de purification, les échantillons de cholestérol que j'ai étudiés, acquéraient un point de fusion demeurant fixe au cours des nouvelles cristallisations. J'ai donc pensé à m'adresser à d'autres constantes physiques plus sensibles, pour vérifier la pureté des produits expérimentés. J'ai été ainsi conduit à étudier l'absorption ultra-violette du cholestérol et, dans ce but, j'ai établi une téchnique de détermination de la courbe d'absorption ultra-violette, technique simple, susceptible d'ailleurs d'une grande généralisation, dont voici le principe : [**69**].

Sur une même plaque, on enregistre successivement les spectrogrammes de la solution alcoolique d'ergostérol à 1/10.000e, obtenus à des temps de pose

progressifs, en ayant soin d'intercaler entre eux le spectrogramme du solvant établi avec un temps de pose invariable et servant de comparaison. Un spectrogramme de référence (fer par exemple) donne en chaque point du cliché la valeur de la longueur d'onde qui, dans nos conditions expérimentales, varie de 2.300 à 4500 U. A. La détermination des points d'égal noircissement des spectrogrammes de l'alcool et de la solution d'ergostérol permet de tracer la courbe d'absorption ultra-violette, en se basant sur les considérations suivantes :

On peut admettre avec une approximation suffisante que, à noircissement égal, le rapport des temps de pose est inversement proportionnel au rapport des intensités lumineuses.

D'autre part, si, pour une longueur d'onde déterminée, I_0 représente l'intensité incidente, et I, l'intensité après absorption, on sait que la densité optique a pour valeur :

$$D = \log. \frac{I_0}{I}$$

Dès lors, si t et t_0 sont les temps de pose, on pourra écrire :

$$D = \log. \frac{I_0}{I} = \log. \frac{t}{t_0}$$

Afin de pouvoir tracer la courbe d'absorption ultra-violette directement sur le cliché, les temps de pose sont calculés de façon qu'ils varient suivant une progression géométrique croissante de raison égale à $\sqrt[10]{10}$. Pour deux clichés successifs, le rapport des temps de pose : $\frac{t_2}{t_1}$ est donc de $\sqrt[10]{10}$; la différence de densité correspondante est de :

$$D = \log. \frac{t_2}{t_1} = \log. \sqrt[10]{10} = 0{,}10.$$

De la sorte, la différence de densité optique pour les points d'égalité entre deux spectrogrammes successifs est de 0,10 ; entre le premier et le dixième, cette différence représentera une densité égale à l'unité.

La courbe d'absorption ultra-violette, obtenue en joignant les points d'égal noircissement déterminés sur les spectrogrammes successifs, est donc tracée avec une exactitude fort satisfaisante. D'ailleurs la comparaison des résultats obtenus par ce procédé et les techniques plus compliquées que l'on emploie généralement, ont permis de vérifier la précision des mesures réalisées.

La mise au point du matériel (spectrographe, équidensimètre, dispositif photographique, etc.) m'a demandé un temps assez long, et l'étude des stérols irradiés, poursuivie parallèlement par les biologistes anglais ou américains, avait permis à Rosenheim et Webster de montrer que le produit actif dans le cholestérol est l'ergostérol, ou stérol d'origine végétale. En effet, après irradiation, l'er-

gostérol, qui existe dans le cholestérol à la dose de quelques millièmes, devient un facteur remarquable de fixation du calcium. Cet ergostérol représente donc la *provitamine D*.

J'ai étudié le mécanisme de la transformation chimique de l'ergostérol, en particulier sous l'influence de radiations soigneusement sélectionnées et agissant pendant des durées variables, et j'ai montré aussi que les radiations visibles elles-mêmes étaient actives, tant ce stérol est photosensible [**68, 73**].

L'irradiation transforme très notablement la courbe d'absorption ultra-violette de l'ergostérol, dont les maxima, situés dans la région 2.900—3.100 U. A., s'atténuent rapidement, sans qu'il soit possible de fixer, par le tracé de cette courbe, une relation entre l'absorption ultra-violette et le maximum d'activité biologique [**77**].

En raison de l'importance thérapeutique que prit rapidement l'ergostérol irradié, il était essentiel de fixer avec soin les modalités de l'essai biologique ; c'est à cette tâche que j'ai fait porter mes efforts, jugeant nécessaire d'éviter des abus dans l'administration de médicaments trop imparfaitement irradiés [**78, 82**].

L'ergostérol est accompagné, dans l'ergot de seigle, ainsi que l'a établi G. Tanret, d'un stérol dextrogyre ; de même dans la levure de bière, les stérols comprennent aussi un produit dextrogyre et un produit lévogyre. J'ai étudié l'activité biologique de ces deux composés : l'ergostérol et le zymostérol. Leur séparation est fort pénible, et l'obtention du zymostérol dextrogyre à l'état de pureté est une opération très longue et de rendement bien médiocre. J'ai établi la courbe d'absorption ultra-violette du zymostérol, avant et après irradiation ; cette courbe ne possède aucune des caractéristiques de celle de l'ergostérol et le produit irradié n'est pas doué d'activité antirachitique [**79, 80**].

J'ai eu l'occasion d'exposer le résultat de mes recherches sur cette question au Congrès international de Physiologie de Boston et au Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences, du Havre, et ce problème, si essentiel tant au point de vue de la nature de la réaction photochimique que de son importance thérapeutique, est encore loin d'être résolu.

Un aspect de cette question auquel je me suis particulièrement attaché depuis deux ans est *la genèse même du facteur de fixation du calcium des organismes vivants*. A cet effet, j'ai étudié l'activité des stérols isolés de divers organismes pris à différents degrés de la série animale, et cette étude — qui n'acquiert de réelle valeur que par des recherches statistiques très nombreuses — m'a déjà conduit à des résultats fort intéressants [**91**].

Il semble bien, en effet, que le principe antirachitique soit, en somme, peu répandu dans la nature ; il est toutefois particulièrement abondant dans le foie de certains Poissons. L'huile retirée du foie de la Morue possède une activité

biologique de l'ordre de celle de l'huile de Baudroie, de Mennaden, de Hareng et même du Requin de Terre-Neuve ; elle est d'ailleurs quinze fois moins antirachitique que celle du Tétrodon. J'ai voulu étudier, à ce point de vue, l'huile retirée de certains Poissons vivant sur les côtes de France, et en premier lieu, de la Sardine. Pour éviter toutes les modifications, dès la pêche, les Sardines, aussitôt retirées de l'eau, étaient finement divisées et conservées dans un excès d'acétone, à l'obscurité, puis l'extraction de l'huile était réalisée rapidement, à l'abri de l'oxygène, de la chaleur et de la lumière. L'huile provenant de pêches faites en juillet-septembre, est au moins aussi antirachitique que l'huile retirée du foie de la Morue.

L'intérêt de cette recherche réside surtout en ce fait que la Sardine est une espèce planktonophage, tandis que la plupart des Poissons se mangent entre eux. Dès lors, l'étude du plankton de la Sardine devait être tentée dans le but de rechercher si ce plankton possédait également un pouvoir de fixation du calcium. Or le plankton pêché sur les bancs de Sardines, en même temps que ce Poisson, et récolté de même dans l'acétone pour éviter toute altération, contient des stérols présentant les caractères physiques, chimiques et biologiques de l'ergostérol irradié. En particulier, à des doses de l'ordre de 1/100[e] de mg., il guérit les lésions osseuses du Rat rachitique en quelques jours.

Il existe donc une relation étroite entre l'activité antirachitique des stérols de plankton et la Sardine dont il constitue l'alimentation. Au point de vue zoologique, ce plankton est formé de larves zoé de Porcellana, de nombreux Copédodes du genre Calanus, et de Vers Chetognathes. Il est à noter que ces espèces n'ont été rencontrées qu'en été sur ces lieux de pêche. Dans la même région, le plankton d'avril, constitué en presque totalité de petits Cœlentérés des genres Cydipes ou Béroés, a fourni un insaponifiable, actif seulement après irradiation.

Ces résultats apportent une explication à la genèse du facteur antirachitique produit par les organismes inférieurs, sous l'influence de l'ultra-violet solaire. Il serait sans doute prématuré de refuser tout pouvoir synthétique à ce point de vue, aux diverses espèces animales dont j'ai pu vérifier la perméabilité de la peau aux radiations ultra-violettes jusqu'à $\lambda = 3.000$ U. A., mais dans un problème aussi complexe, les expériences que j'ai effectuées apportent une contribution utile. Elles seront d'ailleurs poursuivies toutes les fois que les circonstances me permettront de me procurer du matériel d'étude.

Recherchea sur le pouvoir oxydo-réducteur des tissua. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1927 (8), **5**, 219-227 et 245-253. — *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **185**, 151. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1927, **9**, 1027-1070. — *C. R. Ac. Sc.*, 1927, **185**, 1528. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1928 (8), **7**, 447-450. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1929 (8), **9**, 525-542. — *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **190**, 1233. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1930, **12**, 777-799 et 800-814. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1930 (8), **12**, 97-101, 193-213 et 253-266. — *C. R. Ac. Sc.*, 1930, **191**, 1075. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1931, **13**, 10. — *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **192**, 815. — *C. R. Ac. Sc.*, 1931, **192**, 852.

La respiration anaérobie des tissus constitue un phénomène fondamental dont l'étude a reçu, en ces dernières années, une impulsion nouvelle grâce à la connaissance des phénomènes d'oxydo-réduction. On sait, en effet, que toute oxydation tissulaire, dans ce cas, est accompagnée d'une réduction, les deux réactions constituant le type des réactions couplées. La réduction atteint divers constituants essentiels de la cellule et, en particulier, les dérivés disulfurés du type *cystine* ou *glutathion*, qui sont de la sorte transformés en *cystéine* et *glutathion réduit*. La quantité de dérivés sulfhydrylés est, en somme, le témoin de la respiration anaérobie d'un tissu, puisque ces dérivés se forment en quantité d'autant plus importante que le taux d'hydrogène est plus élevé, phénomène lié à la quantité d'oxygène utilisé.

Je me suis donc attaché, en collaboration avec M[me] L. Randoin, à étudier les variations des dérivés sulfhydrylés du type cystéine et glutathion réduit, au cours de l'avitaminose B, affection se traduisant par une utilisation défectueuse des glucides. J'ai pu constater une diminution notable de ces dérivés sulfhydrylés pendant la période prémortelle, chez le Pigeon et chez le Rat, résultats concordant avec une altération profonde de la vie cellulaire [**63, 64, 95**].

D'autre part, il m'a semblé que le pouvoir de réduction d'un tissu, sur des substances convenablement choisies, renseignerait aussi fort utilement sur l'intensité de la respiration anaérobie dans certaines affections. Afin d'atteindre la cellule sans la traumatiser, j'ai utilisé, avec H. Simonnet, la perfusion des organes, et j'ai étudié la composition du perfusat. Cette méthode des perfusions n'est pas brutale et conserve au tissu son intégrité physiologique, ce qui n'a pas lieu si l'on utilise, — comme on le fait couramment pour des études similaires —, les pulpes d'organes [**65, 86, 89**].

La première observation que j'ai faite, par perfusion du foie, a été la solubilisation extrêmement faible des dérivés sulfhydrylés dans le liquide de Ringer, alors que, *in vitro*, leur solubilité est notable en solution aqueuse. Il semble donc que, dans la cellule vivante, ces composés soient engagés dans des complexes d'où ils ne sont détachés que très lentement, à moins que l'on ne fasse intervenir une action fortement traumatisante, telle que l'action d'un acide fort, ou de diffé-

rents agents toxiques pour la cellule (chloroforme, cyanure de potassium, hypotonie). C'est d'ailleurs, en somme, un cas particulier relatif à une observation très générale sur l'état de plusieurs composés dans la cellule vivante (cholestérol, adrénaline, etc.).

Toutefois le liquide de perfusion atteint bien la cellule hépatique, ainsi que le prouve son analyse avant et après passage dans le foie : si l'on additionne le le liquide de Ringer de bleu de méthylène, on constate que le perfusat hépatique est décoloré. C'est d'ailleurs la raison de l'emploi des colorants vitaux pour l'appréciation du pouvoir de réduction d'un tissu. En effet, ces matières colorantes, plus ou moins réductibles, peuvent, si elles sont judicieusement sélectionnées, constituer une échelle colorimétrique, la décoloration d'un terme déterminé de la série indiquant la valeur d'un tissu donné à ce point de vue. Mais il ne semble pas que tous ces colorants soient dénués de toxicité pour la cellule, et c'est la raison qui m'a incité à étudier l'action du tissu sur un de ses constituants naturels, en l'espèce : la cystine.

En perfusant, par exemple, le foie du Lapin au moyen de solution de Ringer additionnée de cystine, j'ai dosé, dans le perfusat, la cystéine formée et j'ai ainsi montré que le tissu vivant normal, n'ayant subi aucune altération ni aucun traumatisme, avait un pouvoir réducteur très notable vis-à-vis de ce composé.

Les recherches que je poursuis dans cette voie, à la suite des résultats précédemment acquis, ont une portée très générale. La méthode des perfusions, appliquée à des substances plus ou moins réductibles, fait apparaître des transformations qui sont fonction du potentiel oxydo-réducteur du tissu envisagé. Elle pourra permettre d'étudier d'une façon plus précise les transformations, dans l'organisme, de diverses substances médicamenteuses ou toxiques [**84, 86, 87, 88, 89, 90**].

L'observation relative à la solubilisation des dérivés sulfhydrylés, sous l'influence de divers agents, m'a conduit à étudier spécialement à ce point de vue un organisme unicellulaire : la levure de bière. Celle-ci placée dans le vide profond, en présence d'anhydride phosphorique, se dessèche en quelques heures, et la libération des dérivés sulfhydrylés est fonction du nombre de cellules mortes, nombre apprécié par la méthode des colorations [**92, 94, 96**].

J'ai pu obtenir de la sorte des solutions aqueuses très riches en dérivés sulfhydrylés et douées d'un pouvoir réducteur notable sur la cystine. J'ai dès lors entrepris l'étude des conditions de cette action : influence de la chaleur, du temps, de la réaction du milieu et action adsorbante sur divers composés. D'autre part, l'emploi de ces solutions, d'une purification facile, apportait une simplification au procédé classique de Hopkins relatif à l'extraction du glutathion réduit, par l'intermédiaire de sa combinaison cuivreuse.

Mes recherches sur le pouvoir oxydo-réducteur des tissus sont loin d'être achevées. L'idée directrice que j'ai suivie constitue assurément une règle dont l'intérêt n'échappera à aucun biologiste. Il est nécessaire, en effet, d'atteindre la cellule vivante dans sa parfaite intégrité physiologique, si l'on veut pénétrer plus profondément dans le mécanisme de son fonctionnement.

V. — TRAVAUX DE CHIMIE ANALYTIQUE ET DE CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Recherche de la saccharine dans les matières alimentaires, par la formation de son dérivé xanthylé. — *Bull. Soc. Chim.*, 1923 (4), **33**, 791-804.

La recherche de la saccharine dans les matières alimentaires est, en général, effectuée en utilisant la transformation de ce composé en acide salicylique; cette réaction, qui donne des résultats fort satisfaisants, présente toutefois l'inconvénient de n'être pas absolument spécifique.

Au cours de mon travail sur les dérivés xanthylés [**24**], j'ai déjà signalé l'obtention facile de la xanthylsaccharine, très peu soluble dans les solvants usuels. Ce dérivé possède des propriétés physiques et chimiques bien définies et peut être employé, pour identifier la saccharine, dans des produits complexes tels que les matières alimentaires.

Recherche du glucose en présence de maltose dans les milieux organiques complexes. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **28**, 289-306 et 341-348. — *C. R. 47e Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences*, 1923, 341.

La recherche du glucose en présence de maltose peut être faite par diverses techniques ne permettant pas toutes de tirer des conclusions très rigoureuses. Ayant eu à identifier cet hexose en présence du maltose, dans des mélanges complexes, j'ai établi une technique possédant un caractère de grande généralité. Cette méthode est une application de la méthode biochimique de synthèse des glucosides de Em. Bourquelot et M. Bridel. Ces auteurs ont montré, en effet, que le glucose est susceptible de se combiner à l'alcool méthylique, sous l'influence de l'émulsine, dans des conditions expérimentales déterminées, pour donner le méthyl-glucoside - β. Le maltose n'est pas sensible à cette action. Dès lors, dans un mélange de glucose et de maltose, seul le glucose sera capable de se transformer en glucoside - β.

Dans les milieux organiques complexes : produits de fermentation amylolytique, etc., les sucres extraits au moyen de l'alcool absolu sont soumis à cette action biochimique. L'examen polarimétrique permet de suivre les progrès de la glucosidification et, à la fin de la réaction, le méthyl-glucoside - β peut être isolé et caractérisé par ses constantes physiques [**27**].

De quelques solvants intéressants d'alcaloïdes réputés peu solubles. — *C. R. 47e Congrès de l'Association française pour l'Avancement des Sciences*, 1923, 926. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1924, **62**, 68-73.

On sait que la théobromine est extrêmement peu soluble dans les divers solvants usuels et qu'il est, par suite, difficile de posséder des échantillons parfaitement purs de ce corps. Ayant remarqué la solubilité croissante de la théobromine dans les alcools, à mesure que le point d'ébullition s'élevait, j'ai songé à utiliser comme solvant l'alcool benzylique, qui m'avait été d'une grande utilité au cours de recherches antérieures. Or la solubilité de la théobromine dans ce véhicule à l'ébullition (206°,5) est très notable (10 g., 9 pour 100 cm³), et ce composé cristallise facilement par refroidissement de ses solutions dans l'alcool benzylique. La pureté de la théobromine cristallisée ainsi obtenue a été vérifiée par la détermination du poids moléculaire, au moyen de la cryoscopie dans le phénol pur. Les précautions les plus minutieuses doivent être prises, si l'on veut obtenir des résultats d'une précision rigoureuse.

Cet essai cryoscopique doit être pris en sérieuse considération par les chimistes s'intéressant à la théobromine, car on possède de bien rares critères de pureté de ce corps.

Le nitrobenzène constitue aussi un excellent solvant de la théobromine (2,08 % à 20°,5 et 0,04 % à 15°), et peut être utilisé en vue de la cristallisation de ce composé.

De même que la théobromine, la morphine est relativement peu soluble dans les solvants organiques usuels. L'alcool éthylique, qui constitue l'un des meilleurs solvants de cet alcaloïde, ne le dissout que dans la proportion de 1 pour 265 Sa solubilité dans l'alcool benzylique et dans le nitrobenzène est au contraire. fort notable. J'ai pu, dès lors, étudier avec beaucoup de rigueur le pouvoir rotatoire spécifique de la morphine, en dissolvant cet alcaloïde à la concentration de 1 g. à 1 g. 50 % dans l'alcool benzylique.

J'ai en outre établi son point de fusion instantané au bloc de Maquenne, après l'avoir desséché à **110°**, ou à 60° dans le vide [**33**].

Application des phénomènes de fluorescence à l'identification de divers médicaments. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924 (7), **29**, 535-543. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1925 (8), **1**, 248-253. — *Bull. Soc. de Thérapeutique*, 1925 (5), **29**, 291-293. — *Chim. et Ind.*, 1927, **17**, 179-200.

Les phénoménes de fluorescence fournissent des renseignements fort précieux pour l'identification de nombreux composés organiques, et différents auteurs ont utilisé, dans ce but, le matériel et les techniques mis au point grâce aux recherches relatées au chapitre de Physique de cet exposé.

Il est possible de tracer la courbe de répartition spectrale de l'intensité de la fluorescence pour de nombreux composés présentant un intérêt pharmaceutique (dérivés salicylés, hydrastine, anesthésiques locaux, etc.), et de vérifier ainsi la pureté de ces corps.

Je citerai, à titre d'exemple, parmi les médicaments que j'ai particulierement étudiés à ce point de vue, la novocaïne et l'hydrastine.

Ayant à séparer la stovaine de la novocaine, dans un mélange de ces deux composés, j'ai pensé, en raison des difficultés analytiques que je rencontrais, à examiner le produit sous le rayonnement de Wood. Alors que certains cristaux demeuraient parfaitement obscurs, d'autres présentaient dans ces conditions une fluorescence très notable. Le phénomène était si net qu'il était possible d'effectuer à la pince le triage des cristaux fluorescents. Ceux-ci possédaient les caractéres physiques et chimiques de la novocaïne, tandis que les cristaux demeurant obscurs dans ces conditions étaient constitués par de la stovaïne. Le chlorhydrate de cocaïne se comporte à ce point de vue comme la stovaine. La fluorescence de la novocaïne est donc un caractère susceptible de permettre une différenciation aisée de cet anesthésique local.

L'examen de divers échantillons de novocaïne marchande m'a pourtant permis d'apercevoir des différences sensibles dans l'intensité de la fluorescence émise sous l'influence de la radiation 3650 U. A. Or la détermination du point de fusion ou l'examen cristallographique ne permettaient pas de déceler la présence d'impuretés susceptibles de provoquer des perturbations de ces caractères physiques. Il était donc logique d'admettre la présence, en très faible proportion, de composés agissant notablement sur l'intensité de la fluorescence, soit pour l'atténuer, soit pour l'exalter. Une étude systématique des produits intermédiaires de la préparation industrielle de la novocaïne m'a montré que si celle-ci — chlorhydrate de paraaminobenzoate de diéthylaminoéthanol — parfaitement purifiée, présente une fluorescence déjà importante, son isomère ortho posséde cette propriété à un degré beaucoup plus intense. Mélangé dans la proportion de 1 % à la novocaïne, il accroît notablement sa fluorescence, sans que le point de fusion ait varié d'une manière appréciable. Cet isomère ortho, difficile

à séparer, souille longtemps le dérivé para au cours des cristallisations fractionnées, et l'on conçoit que certains échantillons commerciaux, dont la purification a été insuffisante, présentent une fluorescence plus notable que les produits possédant une pureté indiscutable. Il est d'ailleurs facile de suivre l'élimination de l'isomère ortho, au cours des cristallisations successives, par la détermination de la courbe de répartition de l'intensité de fluorescence, courbe qui se stabilise à un tracé bien fixe, dès que le dérivé para est parfaitement pur [**66**].

Dans de tels cas, la détermination exacte de l'intensité de la fluorescence est donc particulièrement précieuse pour déceler la présence d'impuretés plus ou moins nocives.

Par contre, il est des cas où les cristallisations successives provoquent l'élimination de corps ayant une influence inhibitrice sur le développement de la fluorescence. La purification de l'hydrastine, par exemple, au cours des cristallisations successives, est, par cette méthode, suivie d'une façon tout à fait démonstrative. L'élimination des impuretés se traduit par des changements dans l'allure de la courbe de répartition spectrale de l'intensité de fluorescence. Alors que le point de fusion demeure déjà constant, on note encore des modifications de la courbe, qui ne se stabilise que lorsque l'alcaloïde est parfaitement pur [**39**].

Sur un procédé de dialyse et son application à la préparation de l'hydrate de fer colloïdal. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **3**, 100-104.

La dialyse est couramment employée pour la purification des médicaments colloïdaux. Elle permet la séparation des cristalloïdes, mais cette action est souvent assez lente. Aussi a-t-on proposé différents systèmes pour agiter le liquide à dialyser, afin de renouveler la surface de contact avec la membrane semi-perméable. Le dégagement d'air ou d'azote dans la solution, par un tube de Villiers, remplit parfaitement et très simplement ce but, et la durée de la dialyse est bien plus courte pour obtenir un produit très purifié.

L'hydrosol peut, en outre, être concentré par ultrafiltration. La technique qui est décrite dans ce mémoire fournit, en particulier, l'hydrate d'oxyde de fer ou la silice colloïdale en solution concentrée, d'une grande pureté. La dialyse ainsi pratiquée permet aussi d'obtenir des diastases purifiées et a été utilisée pour les préparations de la papaïne destinée aux essais relatés antérieurement [**50**]. (Voir : *Travaux de Chimie biologique*, page 49.)

Recherches sur les médicaments opothérapiques. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **27**, 81-88. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, **87**, 422. — *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1923, **5**, 341-347. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1923 (7), **27**, 281-290. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1926 (8), **4**, 12-28, 77-85, 114-122 et 168-185.

Chargés par la Sous-Commission du Codex de la Société de Pharmacie de Paris d'étudier les techniques permettant l'essai des produits opothérapiques, nous avons, H. Pénau et moi, effectué certaines recherches relatées ci-dessous.

1° *Dosage de l'iode dans les extraits thyroïdiens.* — De nombreuses techniques ont été proposées pour le dosage de l'iode dans les extraits thyroïdiens et, si quelques-unes sont d'une précision satisfaisante, la plupart ne donnent pas toute garantie à ce point de vue, en raison surtout de la faible teneur en iode de ces produits. Deux points sont, en effet, à envisager pour la solution de ce problème : la destruction de la matière organique et le dosage de l'iode ainsi minéralisé.

La destruction de la matière organique se fait généralement par fusion potassique en capsule d'argent. Or on ne peut pas négliger la volatilisation notable de l'iodure de potassium à la température de fusion de la potasse. De plus, une partie de l'iode se fixe sur l'argent du creuset, et l'on observe fréquemment, après une fusion potassique, un dépôt d'iodure d'argent dans le creuset. Ces deux causes d'erreurs deviennent fort importantes lorsque la teneur de l'échantillon en iode est peu considérable, comme c'est précisément le cas pour les extraits thyroïdiens. Aussi opérons-nous suivant le principe de la méthode de Bernier et Pierron, par simple carbonisation de la matière organique en présence de potasse, à la lampe à alcool, dans des conditions bien déterminées. Les pertes signalées ci-dessus sont ainsi supprimées.

Le dosage de l'iode est ensuite effectué suivant la réaction de Péan de Saint-Gilles (méthode de l'iodure + iodate), après élimination, au moyen de chlorhydrate d'ammoniaque, des nitrites se formant pendant la destruction des matières organiques.

Cette méthode est rapide et fournit des résultats très satisfaisants, comme l'ont démontré les expériences de contrôle. Elle est utilisée actuellement pour l'étude des variations saisonnières de l'iode dans la glande thyroïde de diverses espèces animales [**17**, **18**].

2° *Recherche des falsifications de la poudre de glande thyroïde.* — Afin d'assurer aux extraits thyroïdiens une teneur en iode conforme aux exigences des diverses pharmacopées, on les falsifie parfois par addition d'albumine ou de peptones iodées. La plus grande partie de l'iode de ces composés existant à l'état d'acide iodhydrique, soluble dans l'eau avant toute minéralisation, j'ai indiqué un procédé fort simple pour mettre cette fraude en évidence [**17**, **18**].

3° *Examens chimiques généraux des poudres opothérapiques.* — Les préparations opothérapiques n'ayant pas encore une place très notable dans la pharmacopée, où d'ailleurs aucun essai n'est inscrit à ce sujet, il n'est pas surprenant que l'on puisse y déceler les falsifications les plus inattendues : addition en proportion très considérable de silice, de chlorure de sodium, d'amidon ou de lactose, ainsi que d'agents de conservation les plus variés : acide borique, fluorure de sodium, formol, etc. [**21**].

Toutes ces fraudes ont été constatées dans des produits existant en droguerie; elles sont décelées facilement par les techniques que j'ai proposées et qui ont été d'ailleurs inscrites au rapport de la XIVe Sous-Commission du Codex.

Outre ces recherches originales sur les médicaments organothérapiques, j'ai eu l'honneur de faire, devant la Société de Pharmacie de Paris, le 5 mai 1926, une *conférence sur les propriétés chimiques et physiologiques des principes endocriniens.* Au cours de cette conférence, il m'a été possible d'exposer, en une vue d'ensemble et en me bornant à citer les acquisitions principales et certaines, l'état actuel de nos connaissances sur ce vaste sujet.

TABLE DES MATIÈRES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

III. — *Travaux de Toxicologie.*

IV. — *Travaux de Chimie biologique.*